

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Uso del verde de indocianina (limón) en el período perioperatorio de la
cirugía hepática: detección de la insuficiencia hepática precoz**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Víctor Baladrón González

Directores

María del Carmen Gasco García

David Padilla Valverde

Francisco Javier Redondo Calvo

Madrid, 2018



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología

USO DEL VERDE DE INDOCIANINA (LIMON) EN EL PERIODO PERIOPERATORIO DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA: DETECCIÓN DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA PRECOZ

Víctor Baladrón González

Directores:

María del Carmen Gasco García

David Padilla Valverde

Francisco Javier Redondo Calvo

Madrid 2017

DEDICATORIA

A mis Padres, que me lo han dado todo

A mi mujer y a mi hija Celia,
por todo el tiempo que les he robado

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que con su colaboración han hecho posible la realización de éste proyecto, mencionando especialmente:

Al Profesor Santos Barrigón, Catedrático del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, que disipó mis dudas a la hora de realizar la tesis y me ofreció su apoyo incondicional para la confección de la misma, y por todo el interés que siempre ha tenido en mi carrera.

A la Profa Dra MC Gasco Profesora Honorífica del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid mi admiración y gratitud por sus constantes enseñanzas y apoyo en lo profesional. Por su paciencia, su rectitud y honestidad. Por su dedicación a la elaboración y seguimiento de esta tesis.

Al Doctor David Padilla, Jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar del HGU CR y Profesor asociado de la Universidad de Castilla la Mancha, también director de esta tesis, por todo el esfuerzo que ha realizado y lo que ha luchado para poder realizar este estudio.

Al Doctor Francisco Javier Redondo, coordinador de Investigación y Docencia del HGU CR y Profesor asociado de la Universidad de Castilla la Mancha, por ser director de mi tesis, mi antiguo tutor, un verdadero compañero de anestesia, la persona que me enseñó a preguntarme el porqué de las cosas y sobre todo mi amigo. Por su trabajo realizado en la elaboración de los datos estadísticos y su buena disposición a resolver tantas dudas surgidas a lo largo de esta tesis.

A los Doctores Pinardo y Zarca del Servicio de Radiodiagnóstico del HGU CR por su ayuda en la estimación de las volumetrías.

A Elida Vila Torres, Farmacéutica del HGUCR, por todo el trabajo que ha llevado a cabo para hacer que la obtención del verde de indocianina fuese posible.

A José Miguel Valverde, Jefe de Servicio del Servicio de Anestesiología y Reanimación del HGUCR, por facilitarnos la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros, tanto facultativos del servicio de cirugía como del servicio de anestesiología y reanimación, por el apoyo y confianza que me han permitido seguir adelante con este estudio aprovechando sus conocimientos y experiencia.

Al personal de enfermería y auxiliares, que han sabido comprender el concepto de trabajo multidisciplinar para la realización de este proyecto y que han prestado su ayuda desinteresadamente en la tediosa tarea de recoger los datos.

A todos mis amigos por estar siempre en mi vida haciéndola cada día más interesante.

INDICE

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	7
RESUMEN	11
RESUMEN EN ESPAÑOL	12
RESUMEN EN INGLÉS	12
GLOSARIO DE ACRONIMOS	17
GLOSARIO DE ACRÓNIMOS	18
INTRODUCCION	21
CONSIDERACIONES GENERALES	22
ANATOMÍA DEL HÍGADO	23
FISIOLOGÍA.....	35
CIRUGIA HEPÁTICA.....	40
RESERVA HEPÁTICA.....	44
ANESTESIA Y REANIMACIÓN EN CIRUGÍA HEPÁTICA	45
COMPLICACIONES ANESTÉSICAS Y QUIRÚRGICAS DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA	54
ESTUDIO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA	60
VERDE DE INDOCIANINA	65
OBTENCIÓN DEL VERDE DE INDOCIANINA	69
MONITOR LIMON	70
DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN PLASMÁTICA DEL VERDE DE INDOCIANINA.....	71
JUSTIFICACION	75
JUSTIFICACIÓN	76
HIPOTESIS	79
HIPÓTESIS	80
OBJETIVOS	81
OBJETIVO PRINCIPAL.....	82
OBJETIVOS SECUNDARIOS	82
MATERIAL Y METODOS	83
DISEÑO DEL ESTUDIO	84
SUJETOS DE ESTUDIO	84
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	84

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	85
VARIABLES ESTUDIADAS.....	86
OBTENCIÓN DE DATOS.....	87
PROTOCOLO DE MEDICIÓN DEL VERDE DE INDOCIANINA.....	88
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	97
RESULTADOS	99
RESULTADOS.....	100
DISCUSION	117
DISCUSIÓN.....	118
CONCLUSIONES	131
CONCLUSIONES.....	132
BIBLIOGRAFIA.....	135
BIBLIOGRAFÍA	136
RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS.....	149
FIGURAS	150
TABLAS	153
ANEXOS.....	155
ANEXO I	156
ANEXO II	157
ANEXO III.....	166
ANEXO IV	170
ANEXO V	173
ANEXO VI.....	176
ANEXO VII.....	179

RESUMEN

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción: El hígado es un órgano que presenta una gran complejidad desde el punto de vista anatómico y funcional, cuyo conocimiento ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. La mayor parte de los avances en cirugía y anestesiología hepática se han producido en los últimos decenios. Estos avances han llevado al desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas que han permitido diagnósticos más eficientes y el empleo de las resecciones, ablaciones y otros tratamientos de los trastornos hepáticos de forma más eficiente. Se ha conseguido disminuir la morbilidad y la mortalidad de la hepatectomía mayor a cifras que actualmente son inferiores al 30% y al 5%. La insuficiencia hepática es una complicación que pone en riesgo la vida del paciente sometido a cirugía resectiva. Por lo que su diagnóstico debe de realizarse de forma precoz. El gold estándar actual permite su diagnóstico al quinto día del postoperatorio.

El verde de indocianina es un colorante soluble en agua con una absorción espectral de pico a 800 nanómetros. Al administrarse por vía intravenosa, se une a proteínas plasmáticas y se elimina de forma inalterada por la bilis, sin experimentar recirculación enterohepática, por lo que permite estimar la función de los hepatocitos y la función del flujo hepatoesplácnico. En la actualidad existe un sistema de medición no invasivo, Non-invasive liver function monitor (LIMON®, PULSION Medical Systems, Munich, Germany), que permite la medición de la eliminación del verde de indocianina en la cabecera del enfermo.

Justificación: El uso de la desaparición plasmática de verde de indocianina durante el periodo perioperatorio, trata de conocer exactamente el valor de la función hepática en las condiciones más reales, cuando se ha realizado la exéresis, por lo que nos proporciona el valor real del hígado no resecado. Esto nos permite estimar el riesgo de desarrollo de insuficiencia hepática que pueda conducir al fracaso hepático. Las características de la prueba podrían obtener resultados fiables más precoces que el “gold estándar” actual (Criterio 50:50 el 5º día postoperatorio).

Hipótesis y Objetivos: Planteamos la hipótesis de que la determinación de la reserva hepática mediante la identificación de la desaparición plasmática de verde de

indocianina en tiempo real tras la resección parenquimatosa hepática podría orientarnos hacia un conocimiento más exacto y más precoz de la reserva hepática, que los test que se utilizan en la actualidad.

El objetivo del estudio es determinar la utilidad del verde de indocianina en el periodo perioperatorio para diagnosticar de forma precoz el fallo hepático.

Material y Métodos: Para ello se realiza un estudio postautorización observacional prospectivo (EPA-SP). El estudio fue aprobado por el Comité de ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Fueron incluidos en el estudio de forma consecutiva durante un periodo de dos años, aquellos pacientes quirúrgicos programados para cirugía hepática en el Hospital General Universitario de Ciudad Real, que aceptaron ser incluidos en el estudio y firmaron el consentimiento informado que se les proporcionó después de haber entendido los objetivos del estudio y sus posibles complicaciones.

Se realizaron mediciones con el monitor LiMON® antes de la resección hepática y en el primer día del postoperatorio a los pacientes sometidos a cirugía de resección hepático y se compararon con el gold estándar.

Resultados: Se aplican curvas ROC y AUC para la evaluación de los distintos test como predictores de fallo hepático y se obtuvieron datos favorables para la eliminación plasmática del verde de indocianina postoperatorio (AUC=0,906), Volumetría (AUC=1) y GOT al quinto día del postoperatorio (AUC=0,857), no así para el PDR preoperatorio (AUC=0,667) y GPT al quinto día del postoperatorio (AUC=0,6).

El valor más sensible y específico para la eliminación plasmática del verde de indocianina en el postoperatorio es 7,8 %/ml (Sensibilidad 87%, Especificidad 50%). Para el PDR preoperatorio 13,8%/ml (Sensibilidad 87% y Especificidad 50%). Y para la volumetría 342,5cc (Sensibilidad 80%, Especificidad 50%).

La eliminación plasmática del verde de indocianina postoperatorio presenta una buena correlación con el gold estándar ($p<0,01$). También la presenta la Volumetría ($p<0,01$).

Conclusiones: Según los datos obtenidos en este estudio se concluye que la eliminación plasmática del verde de indocianina postoperatorio podría ser un buen test para el diagnóstico precoz de insuficiencia hepática, y permitiría su diagnóstico en las primeras 24h del postoperatorio.

Palabras Clave: Verde de Indocianina, LIMON, Insuficiencia Hepática postoperatoria.

RESUMEN EN INGLÉS

Introduction: The liver shows a great complexity from the anatomical and functional point of view and our knowledge of it has been evolving over time. Most advances in hepatic surgery and anesthesiology have occurred in recent decades. These advances have led to the development of more efficient diagnostic and therapeutic for prognosis, resections, ablations and other liver disorders treatments. The morbidity and mortality of major hepatectomy have been reduced to less than 30% and 5%. Hepatic insufficiency is a complication that puts the life of the patient undergoing resective surgery at risk. Thus, the diagnosis should be made early. The current gold standard allows its diagnosis on the fifth postoperative day.

Indocyanine green is a water soluble dye that has a spectral absorption peak at 800 nanometers. When administered intravenously, it binds to plasma proteins and it is removed unchanged by bile, without experiencing enterohepatic recirculation, which allows estimating the function of hepatocytes and the function of hepatosplenic flow. Nowadays there is a measurement system named "Non-invasive liver function monitor" (LiMON®, PULSION Medical Systems, Munich, Germany), which allows the measurement of indocyanine green clearance at the patient's bedside.

Justification: The use of indocyanine green plasma disappearance during the perioperative period tries to know exact the exact value of the hepatic function in the most real conditions, when the excision has been performed, thus giving us the actual value of the unresected liver. This allows us to estimate the risk of hepatic insufficiency

development that can lead to hepatic failure. Due to the characteristics of the test, it could get reliable results earlier than the current "gold standard" (50:50 Criteria on the 5th postoperative day).

Hypotheses and Objectives: We hypothesized that the determination of the hepatic reserve by identifying the indocyanine plasma clearance in real time after hepatic parenchymal resection could lead to a more accurate and earlier statement of the hepatic reserve than current tests.

The aim of the study is to determine the usefulness of indocyanine green in the perioperative period to early diagnosis of hepatic failure.

Materials and Methods: A prospective observational post-authorization study (EPA-SP) is performed to study the usefulness of indocyanine green. The study was approved by the Ethics and Clinical Research Committee of the University General Hospital of Ciudad Real. Surgical patients scheduled for liver surgery at the University General Hospital of Ciudad Real, who agreed to be included in the study and signed an informed consent, were included in the study over a two-year period, after having understood the study objectives and its possible complications.

Measurements were performed with the LiMON® monitor prior to liver resection and on the first postoperative day to patients undergoing liver resection surgery and compared with gold standard.

Results: ROC curves and AUC were applied to evaluate the different tests as predictors of hepatic failure and favorable data were obtained for postoperative indocyanine green elimination rate (AUC=0.906), Volumetry (AUC = 1) and GOT on the fifth postoperative day (AUC = 0.857), but not for preoperative PDR (AUC = 0.667) and GPT on the fifth postoperative day (AUC = 0.6).

The most sensitive and specific value for postoperative indocyanine green elimination rate is 7.8% / ml (Sensitivity 87%, Specificity 50%), for preoperative PDR is 13.8% / ml (Sensitivity 87% and Specificity 50%) and for volumetry is 342.5cc (Sensitivity 80%, Specificity 50%).

Postoperative indocyanine green elimination rate shows a good correlation with gold standard ($p < 0.01$), as well as with volumetry ($p < 0.01$).

Conclusions: According to the obtained data, we can conclude that the postoperative indocyanine green elimination rate may be a good test for early diagnosis of hepatic insufficiency, and could allow the diagnosis in the postoperative first 24 hours.

Key Words: Indocyanine Green, LIMON, Postoperative Liver failure.

GLOSARIO DE ACRONIMOS

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

- **Acetil-CoA:** Acetil Coenzima A
- **ADH:** Hormona antidiurética
- **AEC:** Asociación española de cirujanos
- **AEMPS:** Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
- **ALT:** Alanina aminotransferasa
- **ASA:** American Society of Anesthesiologists. Sociedad Americana de Anestesiología.
- **ATP:** Adenosín Trifosfato
- **AUC:** Área bajo la curva
- **BbT:** Bilirrubina total
- **BVI:** Circulating Blood Volume. Volumen circulante.
- **C:** Velocidad de propagación
- **CAM:** Concentración alveolar mínima.
- **CBI:** Clearance Blood Index. Índice de aclaramiento en sangre.
- **CEIC:** Comité de ética e investigación clínica
- **Cl:** Clearance. Aclaramiento.
- **CO₂:** Dióxido de carbono
- **Cr:** Creatinina
- **CUSA:** Compact ultrasonic surgical aspirator. Aspirador quirúrgico ultrasónico cavitacional.
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **Dpmax:** Índice de contractibilidad del Ventrículo Izquierdo
- **ELWI:** Agua extravascular pulmonar indexada
- **EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer.
- **EPA-SP:** Estudio postautorización observacional prospectivo.
- **FC:** Frecuencia cardíaca
- **GC:** Gasto cardíaco
- **GEDI:** Global end-diastolic volume. Volumen global del corazón al final de la diástole.
- **GEF:** Fracción de Eyección Global
- **GGT:** Gamma glutamil transpeptidasa
- **GOT:** Transaminasa glutámico oxalacética
- **GPT:** Transaminasa glutámico pirúvica
- **Hb:** Hemoglobina
- **HbO₂:** Oxihemoglobina
- **HCTO:** Hematocrito
- **HGUCR:** Hospital General Universitario de Ciudad Real

- **HGUGM:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- **IC:** Gasto cardiaco
- **ICG:** Indocyanine Green. Verde de Indocianina.
- **ICG-PDR:** Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina.
- **INR:** International normalized ratio. Ratio internacional normalizado.
- **IRC:** Insuficiencia renal crónica
- **LD₅₀:** Letal Dose 50%. Dosis letal 50%. Dosis que resulta letal para la mitad de un conjunto de animales de la prueba.
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **LiMON:** Liver Monitor. Monitor Hepático.
- **Lpm:** Latidos por minuto
- **MARS®:** Molecular absorbent recirculating system. Terapia de remplazo hepático.
- **MEGX:** Monoetilglicinexilidida
- **MIP:** Proyección de máxima intensidad
- **Nm:** Nanómetros
- **PA:** Presión arterial
- **PAD:** Presión en aurícula derecha
- **PAI:** Inhibidor del activador del plasminógeno
- **PAM:** Presión arterial media
- **PCA:** Patient-controlled analgesia. Analgesia controlada por el paciente.
- **PDR:** Plasma Disappearance Rate. Tasa de eliminación plasmática.
- **PEEP:** Positive end-expiratory pressure. Presión positiva al final de la espiración.
- **PET:** Positron Emission Tomography. Tomografía por emisión de positrones.
- **PG:** Prostaglandinas
- **PiCCO₂®:** Pulse Contour Cardiac Output. Medición del gasto cardiaco mediante la forma de la onda de pulso.
- **Po:** Postoperatorio
- **PVC:** Presión venosa central
- **PVPI:** Índice de Permeabilidad Vascular Pulmonar
- **ROC:** Receiver operating characteristic. Característica operativa del receptor.
- **Rpm:** Respiraciones por minuto
- **RVS:** Resistencia vascular sistémica
- **R15:** Factor de retención en plasma de verde de indocianina extrapolado a 15 minutos
- **SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo o síndrome de distrés respiratorio del adulto.

- **SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- **SNA:** Sistema nervioso autónomo
- **SPECT:** Single photon emission computed tomography. Tomografía computarizada de emisión monofotónica.
- **SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences. Paquete estadístico.
- **T₃:** Triyodotironina
- **TAC:** Tomografía axial computarizada
- **TC:** Tomografía computarizada.
- **VCI:** Vena cava inferior
- **VSI:** Volumen latido
- **VVP:** Variación de Presión de Pulso
- **VVS:** Variación del Volumen Sistólico
- **^{99m}-Tc:** Isómero nuclear del Tecnecio
- **λ :** Longitud de onda.
- **ν :** Longitud
- **K:** Constante de eliminación

INTRODUCCION

CONSIDERACIONES GENERALES

La mayor parte de los avances en cirugía hepática se han producido en los últimos decenios. Durante siglos el hígado fue considerado un órgano misterioso, con una anatomía compleja, una gran cantidad de funciones y una gran capacidad para regenerarse. Su gran tamaño y la abundante irrigación que recibe contribuyen al respeto que se le ha tenido en los quirófanos. El avance en el conocimiento de su anatomía y su fisiología así como el desarrollo de diferentes técnicas quirúrgicas, han llevado al desarrollo de la superespecialidad de la Cirugía Hepatobiliar. Este conocimiento se ha acompañado del desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas que han permitido diagnósticos más eficientes y el empleo de las resecciones, ablaciones y otros tratamientos de los trastornos hepáticos de forma más eficiente.

En los últimos tiempos, la hepatectomía mayor ha conseguido disminuir la morbilidad. Actualmente es inferior al 30% y la mortalidad por debajo del 5% favorecida por una correcta optimización y utilización de equipamientos tecnológicos. Todo ello unido a una mayor experiencia humana, ha permitido alcanzar los objetivos principales a la hora de realizar cirugía hepática resectiva como la disminución de la hemorragia intraoperatoria, la obtención de márgenes de resección hepática libres de tumor, la preservación del parénquima hepático necesario, minimizando el compromiso vascular hepático durante la cirugía y la posibilidad de evitar la insuficiencia hepática postoperatoria. El hecho de resecar los tumores, en muchas ocasiones representa la única opción curativa para pacientes con tumores hepáticos primarios o secundarios^{1,2,3}.

Para poder llevar a cabo un mayor número de resecciones hepáticas, incluso en situaciones límites debido a las características preoperatorias del enfermo, se han introducido en nuestra actividad habitual, nuevas maniobras y abordajes, dirigidos sobre todo a realizar un correcto control de la pérdida de sangre durante la intervención quirúrgica y, en segundo lugar, se han comenzado a utilizar técnicas diagnósticas que facilitan la identificación de la reserva hepática. Todo ello nos permite conocer la capacidad de afrontar con éxito la exéresis quirúrgica y la funcionalidad

regenerativa tras resección hepática e incluso poder tomar actitudes terapéuticas, como es el caso de la embolización portal, que permita en determinadas condiciones mejorar la reserva funcional hepática estimada. La resección hepática está limitada por la necesidad de preservar suficiente tejido sano para que el hígado siga realizando sus funciones, pues una resección de demasiado parénquima, puede llevar al fallo hepático y al fallecimiento del paciente en un breve periodo de tiempo⁴.

El fallo hepático es una situación rara pero que representa un compromiso vital para el paciente puesto que una alteración del hígado tiene efecto en una gran cantidad de órganos destacando los riñones y el cerebro. El enfermo con insuficiencia hepática presentará una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos, con resultados negativos para su supervivencia.

Para llegar a predecir la insuficiencia hepática en el postoperatorio de la cirugía hepática resectiva se han utilizado diferentes métodos clínicos, radiológicos y analíticos con la intención de hacer que la cirugía sea más segura y extender las indicaciones de resección hepática^{5,6}. Sin embargo existen ciertas lagunas, que nos invitan a seguir buscando test alternativos y más fiables cuyos resultados se acerquen más a la realidad clínica del paciente. Con el uso de la eliminación plasmática de verde de indocianina durante el periodo perioperatorio, intentamos conocer exactamente el valor de función hepática en las condiciones más reales, cuando se ha realizado la exéresis, para poder adelantarnos a situaciones precarias de funcionalidad que puedan derivar al fracaso hepático.

ANATOMÍA DEL HÍGADO

El hígado es el órgano más voluminoso del organismo, con un peso que oscila entre 1000 y 1500 gramos en el cadáver⁷, conteniendo en el sujeto vivo además 800-900 gramos de sangre, supone 2-3% del peso total del cuerpo en el adulto⁸, llegando al 5% en el recién nacido; la hematopoyesis extramedular hepática explica el tamaño relativamente mayor de este órgano en los recién nacidos. Su tamaño y forma varían y

normalmente se ajustan a la forma general del cuerpo. Mide por término medio 28 cm transversalmente, 16 cm en sentido anteroposterior y 8 cm de espesor en la zona más voluminosa de su lóbulo derecho. Es de color rojo oscuro y presenta una consistencia bastante firme, sin embargo, es friable y frágil y se deja deprimir por los órganos adyacentes.

Se encuentra localizado en el espacio subfrénico derecho, limitado por el diafragma en su parte superior y lateral, por el colon transversal y el meso en su parte inferior y por la región celiaca en su parte medial, superando estos espacios e invadiendo también una parte del espacio subfrénico izquierdo. En otros términos, se encuentra en el hipocondrio derecho y se prolonga hacia el epigastrio y el hipocondrio izquierdo.

La superficie del hígado es lisa, presentando dos caras, una diafragmática, y una visceral, con un borde bien definido entre ambas, el borde inferior. La curvatura posterior del hígado correspondería al borde posterior. La *cara diafragmática* está dividida anatómicamente por el ligamento falciforme en dos lóbulos, el derecho y el izquierdo, aunque esta división no puede ser aceptada desde el punto de vista funcional. En la porción posterior de la cara diafragmática, se aprecian dos surcos verticales, el surco de la vena cava y la fisura del ligamento venoso que dividen esta porción en tres segmentos, el segmento derecho, el medio y el izquierdo. La *cara visceral* se halla recorrida por tres surcos, la fisura del ligamento redondo, la fosa de la vesícula biliar y el hilio hepático. La fisura del ligamento redondo, muy estrecha pero profunda, contiene el ligamento redondo del hígado que resulta de la atrofia de la vena umbilical. La fosa de la vesícula biliar se trata de un canal poco profundo y más ancho en la parte anterior que en la posterior. El hilio hepático se extiende entre la fisura del ligamento redondo y la fosa de la vesícula biliar. Los tres surcos de la cara visceral del hígado la dividen en cuatro segmentos o lóbulos: lóbulo izquierdo, lóbulo derecho, lóbulo cuadrado y lóbulo caudado.

El hígado se mantiene fijo en su lugar mediante un tejido conjuntivo que une el diafragma con el segmento derecho de la porción posterior de la cara diafragmática, la vena cava inferior y las venas hepáticas que salen del hígado y desembocan en la cava.

A estos medios de fijación se añaden los ligamentos peritoneales que unen el peritoneo hepático y parietal. La hoja parietal del peritoneo hepático se une al peritoneo diafragmático por los ligamentos coronario, triangulares y falciforme y al estómago y a la porción superior del duodeno por el omento menor (*Figura 1*). El *ligamento coronario* une la porción posterior del hígado al diafragma, se trata de un ligamento corto, ancho y grueso que se divide en dos hojas, una hoja superior y una inferior, que a su vez está dividida por el omento menor en un segmento derecho y uno izquierdo.

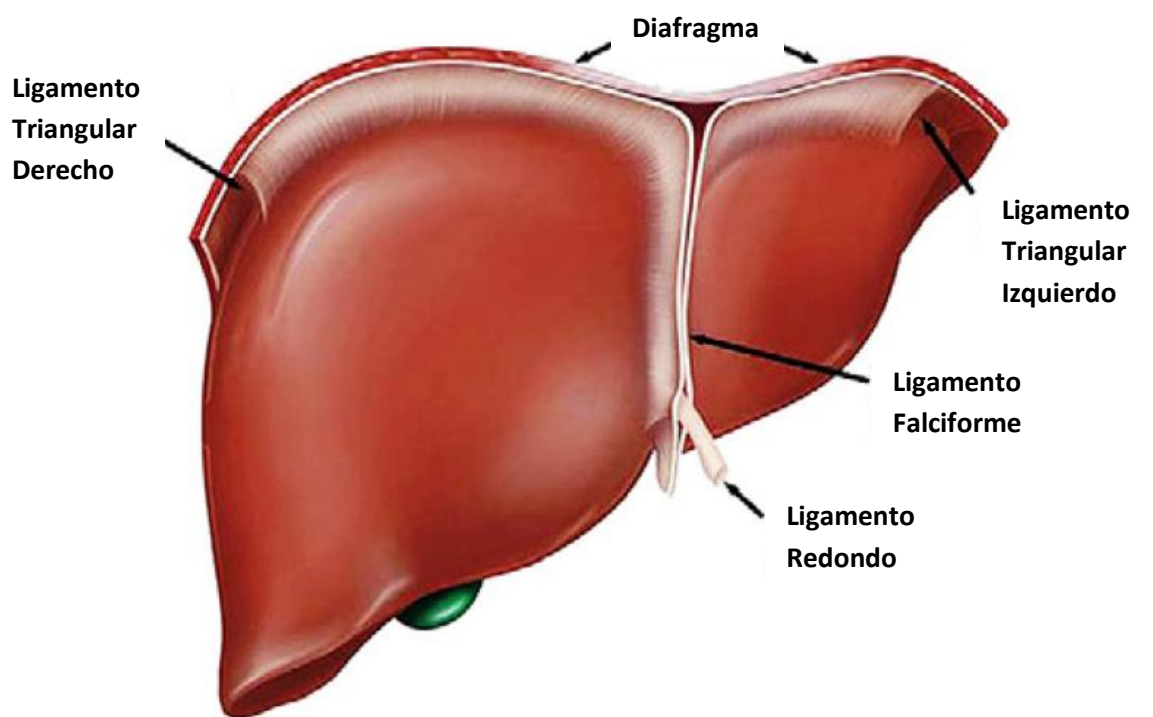


Figura 1. Representación modificada de los ligamentos del hígado. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31-2

Los *ligamentos triangulares* forman tres bordes, uno está fijo al hígado, otro al diafragma y el tercero es libre. El *ligamento falciforme* o suspensorio del hígado une la cara diafragmática del hígado al diafragma y a la pared abdominal anterior, es delgado y traslúcido, resulta de vital importancia durante la cirugía ya que en la base de este ligamento las venas hepáticas drenan a la vena cava inferior⁹. El epiplón menor une el hígado al esófago abdominal, al estómago y la porción superior del duodeno. Aproximadamente en la mitad de los casos, el epiplón menor se prolonga hacia la

derecha del pedículo hepático y une la vesícula biliar con el duodeno y con el colon transversal, formando el ligamento hepatocólico (*Figura 2*).

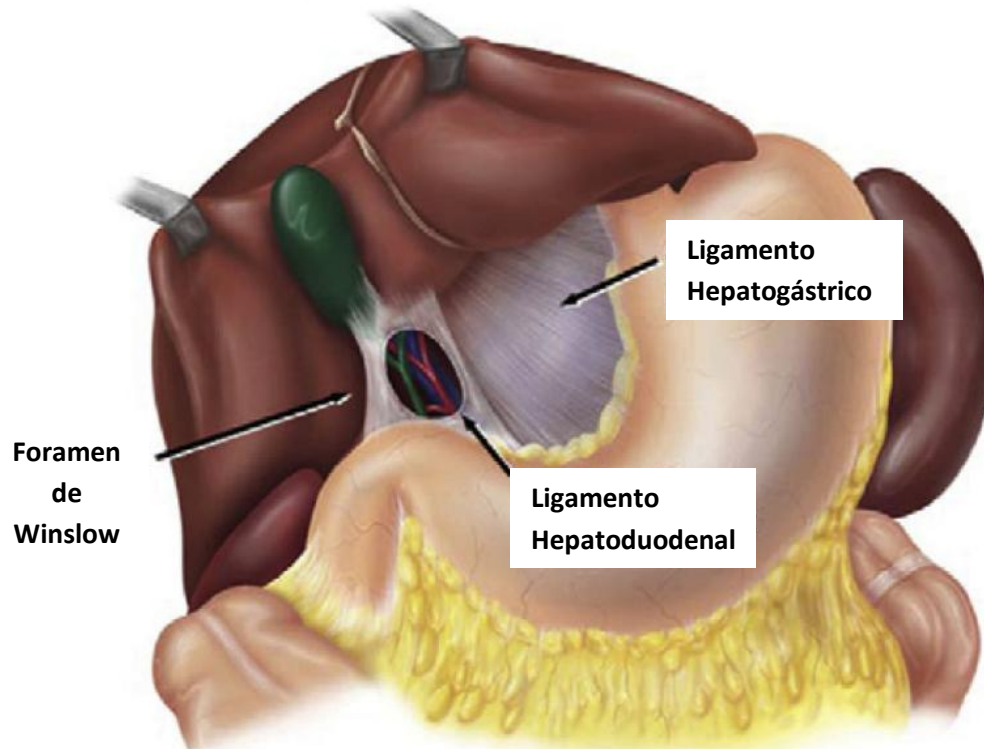


Figura 2. Representación modificada de la disposición anatómica del estómago, epiplón, y flexura hepática. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31–3.

La mayoría de las células del hígado son hepatocitos y constituyen dos tercios de la masa hepática, el resto son células de Kupfer (pertenecientes al sistema monocito-macrófago), células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), células endoteliales de los vasos sanguíneos y de los conductos biliares y otros mecanismos de soporte. Al microscopio óptico, el hígado está compuesto por los lobulillos hepáticos que son segmentos de pequeño tamaño compuestos de una vena centrolobulillar rodeada por hepatocitos dispuestos a modo de cilindro y limitados en su periferia por cinco espacios porta, compuestos por una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta, el canalículo biliar, un nervio y un vaso linfático. Los lobulillos hepáticos están separados unos de otros por las fisuras interlobulillares. Las fisuras interlobulillares se encuentran ocupadas por tejido conjuntivo y por los vasos

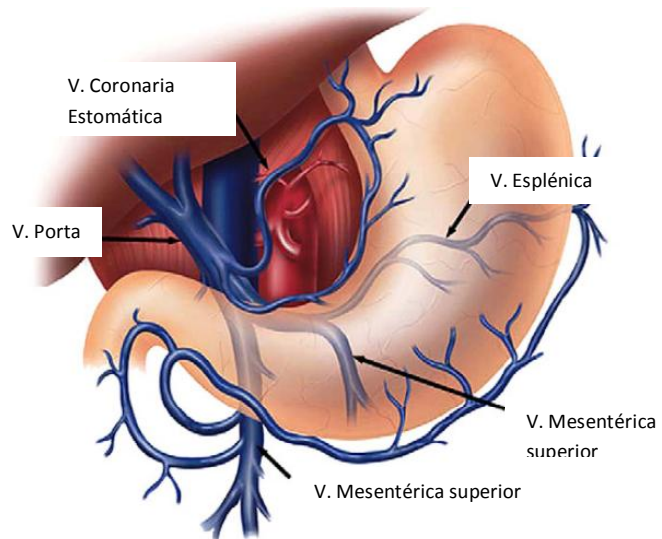
interlobulillares. Cuando las fisuras interlobulillares de varios lobulillos se unen forman los espacios interlobulillares. El lobulillo hepático cuenta con sinusoides que separan las placas celulares a modo de radios y conectan la sangre venosa de la vena central con la arterial de las ramas de la arteria hepática. Las placas celulares y los sinusoides están separados por los espacios de Disse.

Sin embargo, desde un punto de vista funcional, el hígado está organizado en acinos a partir de las áreas portales y luego fluyendo a través de los sinusoides hasta la vena hepática terminal. La ventaja de considerar el acino como unidad fisiológica del hígado ayuda a entender los patrones morfológicos de enfermedades vasculares y biliares, que no pueden explicarse con la disposición lobulillar. En el acino, la vénula portal se acompaña de una arteriola hepática, un conductillo biliar, linfáticos y nervios. La sangre fluye desde las vénulas portales hacia los sinusoides y entra en contacto con los hepatocitos en el acino. La sangre sinusoidal drena hacia la vena central, seguida por la vénula hepática y por último las venas hepáticas mayores. Los hepatocitos retiran los solutos en todo el trayecto a medida que sus concentraciones disminuyen gradualmente hacia las venas centrales¹⁰. Los hepatocitos en torno a la vénula portal se dividen arbitrariamente en tres zonas. La *zona 1* es la inmediatamente adyacente a la vénula portal, en tanto que los vasos sinusoidales son de diámetro más pequeño y con muchas colaterales. Las *zonas 2 y 3* están más alejadas de la vénula portal y la zona 3 está más cerca de la vena central del acino. Los hepatocitos en las zonas 2 y 3 reciben un menor suministro de oxígeno y por tanto son los primeros en experimentar la hipoxia¹¹.

La cápsula de Glisson es una membrana de naturaleza conjuntiva que envuelve al hígado de forma independiente al revestimiento peritoneal. A la altura del *porta hepático*, esta membrana rodea a los vasos sanguíneos y conductos hepáticos y penetra con ellos en el tejido hepático.

La irrigación del hígado proviene de la vena porta y de la arteria hepática propia (o proximal a la arteria gastroduodenal). La vena porta proporciona tres cuartas partes de la irrigación del hígado. La unión de las venas mesentérica superior y esplénica forma la vena porta, en un plano dorsal al cuello del páncreas. La porta pasa luego

hacia la parte superior, por detrás de la primera porción del duodeno al nivel de la segunda vértebra lumbar. Tiene un diámetro variable de 1 a 3 cm y una longitud de 5 a 8 cm hasta que se divide al nivel del hilio hepático en una rama derecha y otra izquierda que se separan hasta penetrar en el parénquima hepático, la rama derecha origina dos colaterales destinadas a los lóbulos cuadrado y



caudado, la izquierda también origina varias colaterales a los lóbulos cuadrado y caudado

Figura 3. Representación modificada de la Vena Porta y Sistema venoso hepático. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition; McGraw-Hill Publishing. p. 31–5; 2010.

(Figura 3). Estos vasos discurren hasta los espacios interlobulillares, y al llegar a ellos cada rama se divide en varias ramas interlobulillares que se anastomosan alrededor de los lobulillos, formando redes perilobulillares. De estas redes parten las venas que penetran en los lobulillos. La vena porta carece de válvulas, lo cual tiene varias implicaciones importantes: las presiones observadas en las tributarias de esta vena reflejan la presión presente en su interior, la resistencia baja de la vena mantiene una gran cantidad de flujo a pesar de la gran pérdida cinética hacia la pared capilar del aparato digestivo.

La arteria hepática propia proporciona vasos que nutren a los lobulillos hepáticos, la membrana de envoltura y la cápsula fibrosa perivascular así como a los vasos y a los conductillos biliares. Se divide en una rama derecha y otra izquierda, la izquierda a su vez se divide en tres ramas que se dirigen hacia los lóbulos, cuadrado, caudado e izquierdo. La derecha puede no dividirse hasta penetrar en el parénquima hepático o bien hacerlo en dos o tres ramas, superior, inferior y posterior (Figura 4). En el interior del parénquima, la arteria hepática propia se ramifica de la misma manera que la vena porta. Esta es la disposición vascular más frecuente que presenta el

hígado, pero en ocasiones, puede recibir una arteria hepática izquierda, y una arteria hepática derecha, que no deben olvidarse de cara a una cirugía. (Figura 5 y 6).

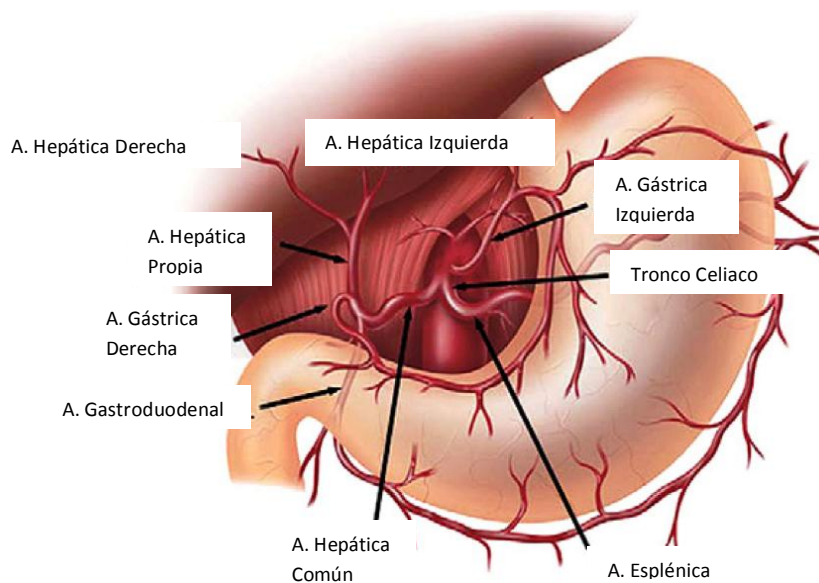


Figura 4. Configuración modificada de la arteria hepática común. HA, Arteria Hepática. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31–4

La sangre, que fluye por las áreas portales, es distribuida a través de los sinusoides, pasando de la zona 1 a la zona 3 de los acinos y drenando en las venas hepáticas terminales o venas centrales. De éstas pasan a las venas sublobulillares, que se unen formando venas más gruesas que formarán las venas hepáticas, que acabarán drenando su contenido en la vena cava inferior. Las venas hepáticas pueden dividirse en venas hepáticas mayores, son tres, derecha, intermedia e izquierda y venas hepáticas menores que son alrededor de veinte, de menor tamaño que las anteriores.

El sistema de drenaje biliar se inicia en el hepatocito, donde se forman los canalículos. De éstos la bilis pasa a conductos intrahepáticos que siguen los segmentos anatómicos, determinados en primer término por el suministro vascular¹². La convergencia de los canalículos y de los sistemas ductales proximales recibe el nombre de conducto de Hering. El patrón de estos conductos se hace más variable en sentido distal. El conducto lobular izquierdo se forma en la cisura umbilical de la unión ductal de los segmentos II, III y IV y pasa después hacia la derecha a través de la base del segmento IV (segmento distal medio del lóbulo izquierdo, lóbulo cuadrado) y se une

con el conducto lobular derecho para formar el conducto hepático común. El conducto hepático derecho drena los segmentos V a VIII y nace de la unión de los segmentos anterior y posterior derechos. El conducto posterior derecho tiene un trayecto casi horizontal antes de unirse al conducto anterior y en ese punto desciende de manera más vertical. La unión de los dos principales conductos biliares derechos casi siempre se produce craneal a la rama derecha de la vena porta¹³. El conducto extrahepático lobular derecho, que es más corto, se une con el izquierdo, que es más largo en la base del lóbulo derecho. Los conductos lobulares derecho e izquierdo se unen fuera del hígado para el formar el conducto hepático común, que ocupa un plano anterior a la vena porta en la mayoría de los individuos.

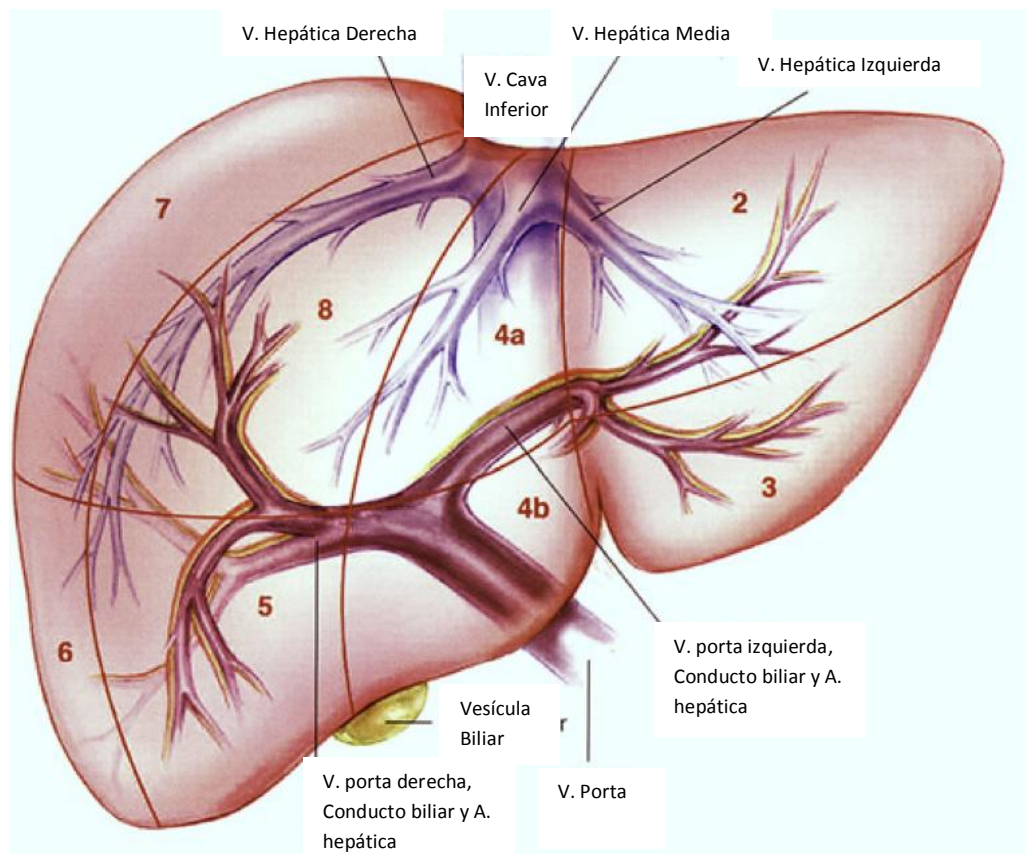


Figura 5. Representación modificada de la vasculatura intrahepática y biliar. Vista anterior. Cameron JL, Sandone C. Atlas of Gastrointestinal surgery, vol. 1. 2nd edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2007. p. 121 [Fig. 1]; the People's Medical Publishing House—USA, Shelton, CT

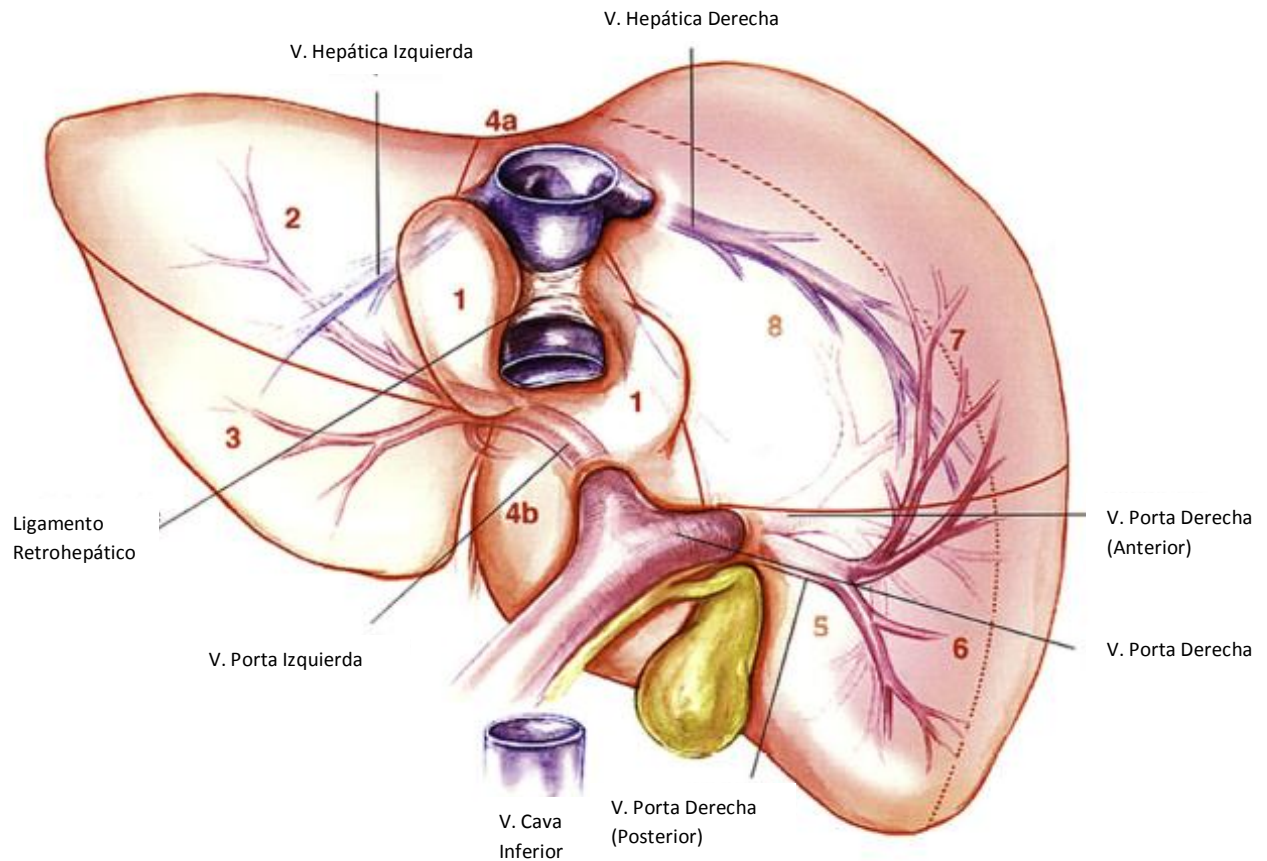


Figura 6. Imagen modificada de la vasculatura intrahepática y biliar. Vista posterior. Cameron JL, Sandone C. Atlas of Gastrointestinal surgery, vol. 1. 2nd edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2007. p. 121 [Fig. 1]; the People's Medical Publishing House—USA, Shelton, CT

El sitio de confluencia del conducto hepático común varía según la localización de su unión con el conducto cístico, donde se convierte en el colédoco. El diámetro normal máximo del colédoco se considera que es de 6-8 mm, excepto después de una colecistectomía que puede dilatarse 10-12 mm¹⁴. Los conductos intrahepáticos y extrahepáticos se encuentran generalmente anteriores a las ramas portales correspondientes. Los conductos biliares extrahepáticos se encuentran dentro del ligamento hepatoduodenal. La arteria hepática común asciende hacia la izquierda del colédoco y de la arteria hepática derecha, la que por lo general discurre en posición dorsal al colédoco. El colédoco pasa en posición posterior a la primera parte del duodeno y de ahí se dirige hacia el páncreas para formar la papila de Vater en la pared media del duodeno. El conducto de Wirsung se une al colédoco formando la ampolla

de Vater. Las fibras de músculo liso circular en la ampolla de Vater forman el esfínter de Oddi, encargado de regular el flujo de bilis del hígado hacia el duodeno.

La vesícula biliar es un apéndice distensible en forma de pera del sistema extrahepático biliar. Contiene alrededor de 30-50 ml de bilis. Se llena y se vacía a través del conducto cístico, que contiene las válvulas de Heister para regular el flujo biliar.

Se distinguen en el hígado vasos linfáticos superficiales procedentes de los espacios interlobulillares superficiales y vasos linfáticos profundos que se originan en el interior del parénquima. Los superficiales drenan en los nódulos linfáticos aórticos laterales, en los nódulos linfáticos que rodean a la cava y en los nódulos linfáticos del pedículo hepático, mientras que los profundos lo hacen en los nódulos linfáticos del pedículo hepático y los que rodean a la cava.

La inervación simpática del hígado proviene de los ganglios T7 a T10 que hacen sinapsis en el plexo celíaco o con fibras del frénico derecho a través del plexo frénico. La innervación parasimpática proviene del vago derecho e izquierdo mediante fibras de D6 a D11. La distensión de la cápsula hepática o de la vesícula biliar produce dolor referido al hombro derecho o al omóplato por medio del nervio frénico. Las vías aferentes del sistema nervioso autónomo regulan la osmorrecepción, la barorrecepción y el metabolismo hepático. También controlan el flujo sanguíneo hepático y la secreción biliar.

En 1957, Couinaud describió una anatomía del hígado basada en la funcionalidad¹⁵ (*Figura 7*). Esta descripción es la que se utiliza en la cirugía hepática moderna, y se basa en la distribución en el interior del hígado de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (derecha, media e inferior). La proyección vertical de las venas suprahepáticas divide al hígado en cuatro secciones: posterior derecha, anterior derecha, medial izquierda y lateral izquierda. Cada plano de división se denomina cisura (cisura portal derecha, cisura sagital o medial, y cisura portal izquierda) y no tiene correspondencia con las cisuras que se describen en la anatomía morfológica. Son de gran importancia ya que son líneas fundamentales para la penetración en el

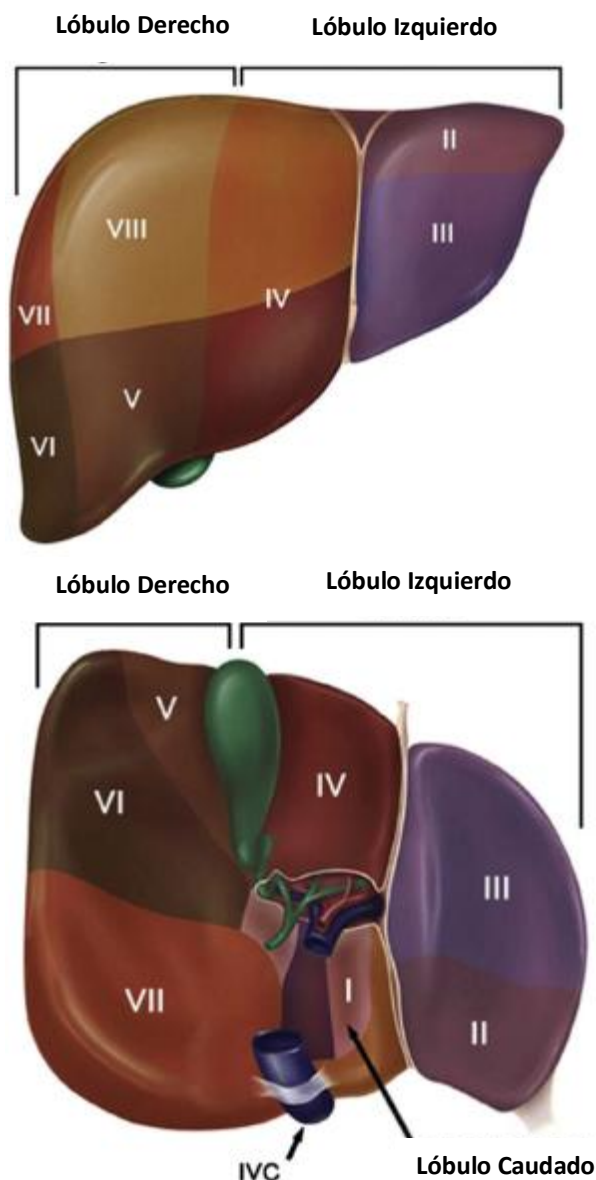


Figura 7. Imagen modificada de la división de los lóbulos hepáticos según la clasificación funcional de Couinaud. Visión anterior y posterior. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31–3.

interior del parénquima durante una resección reglada. Si con los cuatro segmentos que hemos definido, trazamos un plano horizontal imaginario sobre el eje de la bifurcación portal, se definirán ocho segmentos, que son los que componen la anatomía funcional hepática.

Cada segmento recibe una rama de la tríada portal independiente formada por arteria, porta y conducto biliar, rodeada por una vaina de tejido conectivo, prolongación de la cápsula de Glisson que rodea al hígado, es el denominado pedículo glissoniano.

La tríada portal derecha se bifurca en una rama anterior y otra posterior (Sectores anterior y posterior derechos), cada una de las cuales a su vez, se bifurca en una rama superior y otra inferior (segmentos 8, 5, 7 y 6). El pedículo izquierdo se divide en tres ramas, una

posterior y dos anteriores (segmentos 2, 3 y 4).

El segmento 1 se halla por detrás del hilio hepático, entre las venas porta y cava inferior y recibe vascularización tanto del hígado derecho como del izquierdo, corresponde al lóbulo caudado.

En el año 2000, el comité científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática, aprobó una nueva terminología, elaborada por un grupo de expertos mundiales, que permitiese finalizar con la confusión que se creaba con los términos

franceses y anglosajones, tanto en lo referente a la anatomía como a las distintas resecciones. Esta nueva clasificación se conoce como la clasificación de Brisbane¹⁶ (Tablas 1, 2, 3, 4 y 5).

Tabla 1. División de Primer Orden		
<i>Término Anatómico</i>	<i>Segmentos de Couinaud</i>	<i>Término Quirúrgico</i>
Hígado derecho o Hemihígado derecho	5-8 (± 1)	Hepatectomía derecha o Hemihepatectomía derecha (Indicar \pm segmento 1)
Hígado izquierdo o Hemihígado izquierdo	2-4 (± 1)	Hepatectomía izquierda o Hemihepatectomía izquierda (Indicar \pm segmento 1)
Límites: el límite de la división de primer orden que separa los dos hemihígados es un plano que va de la fosa vesicular a la vena cava inferior.		

Tabla 2. División de Segundo Orden		
<i>Término Anatómico</i>	<i>Segmentos de Couinaud</i>	<i>Término Quirúrgico</i>
Sección Anterior derecha	5,8	Seccionectomía anterior derecha
Sección Posterior derecha	6,7	Seccionectomía posterior derecha
Sección Medial izquierda	4	Seccionectomía medial izquierda o Resección de segmento 4 o Segmentomía 4
Sección Lateral izquierda	2,3	Seccionectomía lateral izquierda o Bisegmentectomía 2,3

Tabla 3. Otras Resecciones Hepáticas Seccionales	
<i>Segmentos de Couinaud</i>	<i>Término Quirúrgico</i>
4,8 (\pm segmento 1)	Triseccionectomía derecha o Hepatectomía derecha extendida o Hemihepatectomía derecha extendida (Indicar \pm segmento 1)
2,3,4,5,8 (\pm segmento 1)	Triseccionectomía izquierda o Hepatectomía izquierda extendida o Hemihepatectomía izquierda extendida (Indicar \pm segmento 1)

Tabla 4. División de Tercer Orden		
<i>Término Anatómico</i>	<i>Segmentos de Couinaud</i>	<i>Término Quirúrgico</i>
Segmentos 1-9	Cualquiera de 1 a 9	Segmentectomía
2 Segmentos contiguos	Cualquier 2 en continuidad	Bisegmentomía
También se acepta referirse a cualquier resección por sus segmentos de tercer orden: la hepatectomía derecha se puede llamar también resección segmento 5-8		

Tabla 5. Addendum. División alternativa de Segundo Orden (Basada en la Vena Porta)		
<i>Término Anatómico</i>	<i>Segmentos de Couinaud</i>	<i>Término Quirúrgico</i>
Sector Anterior derecho o Sector Paramediano derecho	5,8	Sectorectomía Anterior derecha o Sectorectomía paramediana derecha
Sector Posterior derecho o Sector Lateral derecho	6,7	Sectorectomía Posterior derecha o Sectorectomía Lateral derecha
Sector Medial izquierdo o Sector Paramediano izquierdo	3,4	Sectorectomía Medial izquierda o Sectorectomía Paramediana izquierda o Bisectosectomía 3,4
Sector Lateral Izquierdo o Sector Posterior izquierdo	2	Sectorectomía Lateral izquierda o Sectorectomía posterior izquierda o Segmentectomía 2
Sector anterior derecho y sección anterior derecha son sinónimos. Sector posterior derecho y sección posterior derecha son sinónimos. Sector medial izquierdo y sección medial izquierda NO son sinónimos y NO son términos intercambiables, no describen las mismas áreas anatómicas. Sector lateral izquierdo y sección lateral izquierda No son sinónimos y No son términos intercambiables.		

FISIOLOGÍA

El hígado desempeña un papel clave en una gran cantidad de funciones. Ayuda a mantener la homeostasia al detectar y alterar componentes de la sangre esplácica y sistémica. Regula las reservas de energía, al igual que múltiples procesos anabólicos y catabólicos. Interviene en el metabolismo de bilirrubina, carbohidratos, lípidos y proteínas. Influye en la digestión a través de la formación de bilis y la circulación enterohepática. Elabora, distribuye y almacena múltiples minerales y vitaminas. Forma o secreta factores procoagulantes, ceruloplasmina, transferrina, proteínas fijadoras y albúmina. También metaboliza residuos, medicamentos y toxinas. Así mismo desempeña una función inmunitaria de filtración de patógenos que provienen del intestino.

Regula todas las necesidades metabólicas del organismo. Para ello consume alrededor del 20% de la energía del organismo y un 20-25% del total del O₂ utilizado, constituyendo únicamente el 4-5% del peso corporal total. La irrigación del hígado incluye el sistema portal entre el lecho capilar intestinal y el hepático, lo que permite una circulación extrahepática muy eficiente. La unidad acinar permite que cada célula sea bañada por sangre sinusoidal, al tiempo que separa un compartimento biliar en el

interior de una porción de su membrana que permite una vía de excreción¹⁷. El hígado también fabrica sustancias como proteínas plasmáticas o carnitina. Es el único órgano capaz de producir acetoacetato para que lo utilicen el músculo, el cerebro y el riñón. Utiliza ácidos grasos que se originan en la dieta y en las grasas y elabora otros como triacilgliceroles y fosfolípidos.

Recibe sangre de la circulación arterial y portal y procesa sustancias nutritivas y metaboliza toxinas y desechos, los cuales almacena, transforma y distribuye a las circulaciones vascular, biliar o linfática. El flujo sanguíneo hepático varía de 100 a 130 ml/kg/min. Destaca su función de reservorio, ya que un hígado adulto puede contener 450 ml de sangre, cifra que puede variar adaptándose a las diferentes circunstancias. Gracias a la capacidad de distensión de los sinusoides y venas hepáticas el hígado puede aceptar hasta un litro de sangre pero si se necesita expulsarla a la circulación sistémica esa reserva puede quedar disminuida a 150 ml.

La arteria hepática proporciona el 25-30% del flujo sanguíneo hepático y el 45-50% de los requerimientos de O₂ mientras que la vena porta, rica en nutrientes y procedente del estómago, intestino y bazo proporciona el 70-75% del flujo sanguíneo y el 50-55% de los requerimientos de O₂.

El flujo de la vena porta está regulado por receptores α -1 adrenérgicos, β -2 colinérgicos y D1 dopaminérgicos. Ante una reducción del flujo portal aparece un aumento recíproco en el flujo arterial hepático, pero no a la inversa. El control del flujo sanguíneo arterial variable está regulado por factores extrínsecos (gastrina, glucagón, secretina y sales biliares) e intrínsecos (adenosina). La arteria hepática también se ve influenciada por la acción adrenérgica alfa debido a su rica inervación simpática. El flujo sanguíneo portal se controla mediante los sinusoides. La afluencia hepática aumenta con la espiración y disminuye con la inspiración, de forma contraria al flujo fásico de la vena cava. Durante el ejercicio enérgico, el flujo sanguíneo hepático total disminuye debido a la desviación de sangre hacia músculo y cerebro.

La secreción de bilis es un proceso activo¹³, independiente del flujo sanguíneo total del hígado, excepto en estados de shock. La bilis se forma en la membrana

canalicular del hepatocito y en los conductillos biliares¹⁸. El flujo de bilis total en un varón es 0,41-0,43 ml/min (80% proviene de los hepatocitos y el 20% de las células epiteliales de los conductos biliares)¹⁹. Los principales compuestos orgánicos en la bilis son los ácidos biliares conjugados, el colesterol, los fosfolípidos y las proteínas²⁰. Los ácidos biliares no están presentes en la dieta, son sintetizados en el hígado por metabolismo del colesterol. Los ácidos biliares pueden ser primarios (sintetizados en el hígado a partir de colesterol) y secundarios (sintetizados a partir de los ácidos biliares primarios en el intestino).

Las funciones principales de los ácidos biliares son: favorecer el flujo biliar, solubilizar el colesterol y los fosfolípidos en la vesícula biliar formando micelas mixtas y favorecer la absorción y digestión de los lípidos de la dieta formando micelas mixtas en el intestino delgado proximal.

A diario se sintetizan 500 mg de ácidos biliares tauro o glicoconjugados, que son secretados en el duodeno con la bilis. La bilis está compuesta por fosfolípidos, sales biliares, colesterol y bilirrubina conjugada. Pasa desde los canalículos biliares a los conductos biliares que se unen para formar los conductos hepáticos izquierdo y derecho, que se unen al cístico y da lugar al conducto hepático común o colédoco, conectado al duodeno por el esfínter de Oddi y se almacena en la vesícula. La única función conocida de la vesícula biliar es concentrar y almacenar bilis durante el ayuno. Alrededor del 90% del agua de la bilis de la vesícula se absorbe en un periodo de 4h. Los ácidos biliares en este órgano alcanzan 50 veces su concentración en la bilis hepática. En la bilis se encuentran múltiples proteínas, de las cuales la más abundante es la Inmunoglobulina A.

Las sales biliares requieren un alto consumo de energía para su formación. Las sales biliares fluyen desde el sistema biliar hasta el intestino, donde se absorben de manera eficiente y experimentan un ciclo que va desde el sistema porta al hígado, lo que constituye la circulación enterohepática²¹. Debido a su gran eficiencia extractora, el hígado puede retirar el 80% de los ácidos biliares en un solo paso, lo que supone un ahorro importante de energía²².

El contacto de las grasas y proteínas de la comida en la mucosa intestinal contraen la vesícula y relajan el esfínter de Oddi y así la bilis puede pasar al intestino donde realizar sus funciones que son la absorción de grasas y vitaminas liposolubles A, D, E y K y la eliminación de bilirrubina.

Las funciones metabólicas del hígado repercuten tanto en los hidratos de carbono, lípidos y proteínas como en fármacos, hormonas y vitaminas.

Los hidratos de carbono se transforman en glucosa, galactosa y fructosa. El hígado, se encarga de transformar parte de la fructosa (la que no se ha transformado en lactato) y la galactosa en glucosa para proporcionar una fuente continua de este carbohidrato para el sistema nervioso central y los eritrocitos. Tras la digestión de los carbohidratos, la galactosa y la fructosa se transforman en glucosa y son absorbidos por el hepatocito para transformarlos en glucógeno (glucogenogénesis), hasta un máximo de 65 gramos de glucógeno por kilogramo de masa hepática. A partir de ese punto la capacidad de almacenamiento de glucógeno se satura y el exceso de glucosa se transforma en grasa. Durante el ayuno, este glucógeno es la fuente primaria de glucosa, transformándose el glucógeno en glucosa (glucogenolisis). A partir de las 48h de ayuno, el glucógeno hepático se agota y se empieza a producir glucosa en el hígado a partir de aminoácidos, lactato, piruvato y glicerol (neoglucogénesis)²³. La vía de la neoglucogénesis se encuentra aumentada cuando se produce un incremento de las catecolaminas, glucocorticoides, hormona tiroidea, y glucagón y se encuentra disminuida con el aumento de insulina. La glucogenogénesis, aumenta con la insulina y la glucogenolisis aumenta con el glucagón y la adrenalina.

Los lípidos se obtienen en forma de grasas mediante la dieta, a partir del metabolismo de hidratos de carbono o proteínas y de la grasa liberada de los adipocitos en respuesta a la lipólisis. Los ácidos grasos son utilizados por todas las células como fuente de energía, exceptuando los eritrocitos y las células de la médula renal que sólo utilizan glucosa. Las neuronas pese a que en condiciones normales son dependientes del metabolismo oxidativo de la glucosa, tras días de dieta absoluta, pueden utilizar productos de los ácidos grasos como fuente de energía²⁴. Los ácidos grasos que no se utilizan para generar energía se almacenan en el hígado y en el tejido

adiposo. La insulina disminuye la producción de cuerpos cetónicos y el glucagón la aumenta.

El hígado es el encargado de la formación y secreción de al menos 17 de las principales proteínas plasmáticas del ser humano. Es el único órgano capaz de producir albúmina sérica y globulina alfa y sintetiza la mayor parte de la urea en el organismo. La síntesis de la albúmina está sujeta a la influencia del estado nutricional, tiroxina, insulina, glucagón, cortisol y citoquinas que se producen en la reacción inflamatoria sistémica. En estados de inflamación, el hígado produce reactivos de fase aguda en respuesta a la Interleukina 6, en particular Proteína C reactiva, Amiloide A sérico y Fibrinógeno. Otras proteínas que el hígado se encarga de formar son la haptoglobulina, ceruloplasmina, transferrina, alpha-1-antitripsina, alpha-1-glucoproteína, proteasas, elastasas, complemento, pseudocolinesterasa, sintetiza 11 proteínas decisivas para la hemostasia y produce todos los factores procoagulantes con excepción del factor de von Willebrand, inhibidores de la proteasa, etc.

También se encarga de la transformación de unos aminoácidos en otros (transaminación). Mediante la transaminación solo pueden obtenerse los aminoácidos no esenciales (Alanina, Arginina, Glutamina, Taurina, Cisteína, Tirosina, Aspartato, Glutamato, Glicina, Prolina, Serina y Asparagina), los esenciales (Leucina, Isoleucina, Valina, Lisina, Treonina, Metionina, Fenilalanina y Triptófano) se obtienen únicamente en la dieta. Cuando hay un exceso de aminoácidos, el hígado puede producir lípidos e hidratos de carbono a partir de aminoácidos mediante la desaminación (también puede producirse la desaminación en el riñón). Uno de los productos de la desaminación es el amoníaco, que resulta tóxico para el organismo, el hígado es el encargado de formar urea a partir de amoníaco y CO₂ que puede difundir fuera del hígado y excretarse por la orina.

Los fármacos y toxinas se transforman en productos inactivos y/o hidrosolubles que puedan ser eliminados por la orina y/o la bilis mediante reacciones tipo I (reacciones de óxido-reducción) o de tipo II (reacciones de conjugación) en el hígado.

También el hígado es el lugar del metabolismo de algunas hormonas, en él se forma la T₃ (Triyodotironina) y se degradan la mayoría de las hormonas tiroideas, la insulina, el glucagón la hormona antidiurética (ADH), y algunos esteroides. Participa en la captación, almacenamiento y movilización de vitaminas, las principales son proteínas liposolubles A, D, E y K, cuya absorción depende de las sales biliares. La vitamina A se almacena exclusivamente en el hígado en las células de Ito. El paso inicial en la activación de la vitamina D tiene lugar en el hígado, donde la vitamina D₃ se convierte en 25-desoxicolecalciferol. La vitamina K resulta fundamental en la carboxilación gamma de los factores II, VII, IX y X de la coagulación sin la cual serían inactivos. También es el lugar de reserva de la vitamina B₁₂.

Su localización central y su gran número de células inmunitarias estacionarias, permiten al hígado desempeñar una función importante en la defensa del hospedador y en la función inmunitaria²⁵. Posee una función depuradora de la sangre mediante las células de Kupffer, que se encargan de la fagocitosis de antígenos, bacterias, virus, restos celulares, endotoxinas y etc. La sangre esplácnica regresa al hígado, donde se activan las defensas iniciales del hospedador. Los mecanismos de defensa resultantes ocurren por medio de las células de Kupffer, neutrófilos, células de Ito, células endoteliales o los hepatocitos.

CIRUGIA HEPÁTICA

Como ya hemos visto, el hígado se compone de dos lóbulos anatómicos de diferente tamaño, derecho e izquierdo, separados por la cisura hepática mayor. A su vez, cada lóbulo está formado por segmentos que constituyen unidades independientes en cuanto a la vascularización y al drenaje biliar.

El hígado recibe sangre arterial y venosa. Existen numerosas anastomosis entre las venas mesentérica superior, esplénica y mesentérica inferior que forman la vena porta y drenan al estómago, páncreas y bazo así como los territorios de la cava inferior (venas pélvicas) y superior (venas ácigos). Tales anastomosis porto-sistémicas explican

la escasa variación de las resistencias venosas esplácnicas y de retorno venoso cuando se pinza la vena porta, y la adaptación al pinzamiento de la cava inferior²⁶.

La arteria hepática y la vena porta, junto con el conducto biliar principal, los vasos linfáticos y los nervios del sistema nervioso autónomo (SNA), forman el pedículo hepático. Antes de entrar en el parénquima, la arteria y la vena porta se separan en dos ramas: las derechas, que vascularizan el hígado derecho (segmentos V, VI, VII y VIII) y las izquierdas (segmentos I, II, III y IV). El segmento I (lóbulo de Spiegel o caudado) está irrigado por ambas ramas derechas e izquierdas. Esta distribución anatómica de los vasos es la más frecuente (75% de los casos), pero existen muchas variantes, sobre todo en cuanto a la vascularización arterial. Es importante conocer la vascularización del lóbulo izquierdo por la arteria hepática izquierda proveniente de la coronaria estomáquica y la vascularización del lóbulo derecho por la arteria hepática derecha proveniente de la mesentérica superior, por la participación de ambas en la aparición de hemorragia perioperatoria.

Las principales indicaciones de la resección hepática son la cirugía del adenocarcinoma y la éxeresis de metástasis²⁷. Las demás indicaciones son los tumores benignos como los angiomas o los adenomas, la de ciertos tumores poco frecuentes como los tumores carcinoides o el feocromocitoma, y la del quiste hidatídico. Por último, algunos traumatismos hepáticos hacen necesaria la práctica de una hemostasia, o incluso una resección de urgencia, si persiste un síndrome hemorrágico o se encuentra contraindicada la embolización. La cirugía del hígado cirrótico es más limitada, pero su campo sigue ampliándose gracias a la mejor comprensión de las anomalías fisiopatológicas inducidas por la cirrosis.

Los tumores hepáticos benignos son lesiones raras que asientan habitualmente sobre hígados sanos. Habitualmente son hallazgos accidentales por lo que se mantiene una actitud conservadora excepto si existe crecimiento progresivo, sintomatología o existen dudas de la benignidad del proceso. En el caso de las neoplasias malignas, deberá realizarse una evaluación extensa tanto del tumor como del hígado, en muchas ocasiones patológico, antes de tomar cualquier actitud quirúrgica, ya que

habitualmente estas neoplasias son diagnosticadas en estadios avanzados empobreciendo el pronóstico y la actitud quirúrgica a desarrollar.

El hígado, además, es un órgano en el que con mucha frecuencia asientan una gran variedad de metástasis de neoplasias malignas. La afectación metastásica hepática ocurre como expresión de carcinomatosis o bien como lesiones aisladas en neoplasias de origen colorrectal, neuroendocrino o con menor frecuencia en melanomas, tumores del estroma gastrointestinal... Sólo, en casos excepcionales, existe supervivencia a los cinco años, en enfermos con lesiones potencialmente resecables que no reciben tratamiento. Por lo tanto la resección quirúrgica con carácter curativo es el tratamiento de elección consiguiendo prolongar la supervivencia y siendo la única posibilidad de curación^{28,29}.

Se pueden llevar a cabo diferentes tipos de resección hepática³⁰:

- **Resecciones regladas.** Resección de una parte del parénquima que sigue una o más cisuras anatómicas. Se evita tejido desvitalizado, que puede ser origen de complicaciones. Su denominación se ajusta a la *clasificación de Brisbane (Figura 8)*.

1.-*Hepatectomía o hemihepatectomía.* Se usa como plano de disección la vena suprahepática media (cisura sagital). En la hepatectomía derecha se extirpan segmentos V, VI, VII y VIII y en la hepatectomía izquierda se resecan segmentos II, III y IV.

2.-*Hepatectomía ampliada (triseccionectomía).* Segmentos extirpados en una hemihepatectomía ampliándose a segmentos contralaterales.

3.-*Seccionectomía anterior derecha.* Incluye segmentos V y VIII.

4.-*Seccionectomía posterior derecha (sectorectomía posterior derecha).*
Incluye segmentos VI y VII

5.-*Seccionectomía medial izquierda.* Incluye segmento IV.

6.-Seccionectomía lateral izquierda. Incluye segmentos II, III.

- **Resecciones limitadas.** Resección de una parte del parénquima hepático que no corresponde a una porción anatómica del hígado y por lo tanto el plano de sección no pasa por una cisura anatómica.

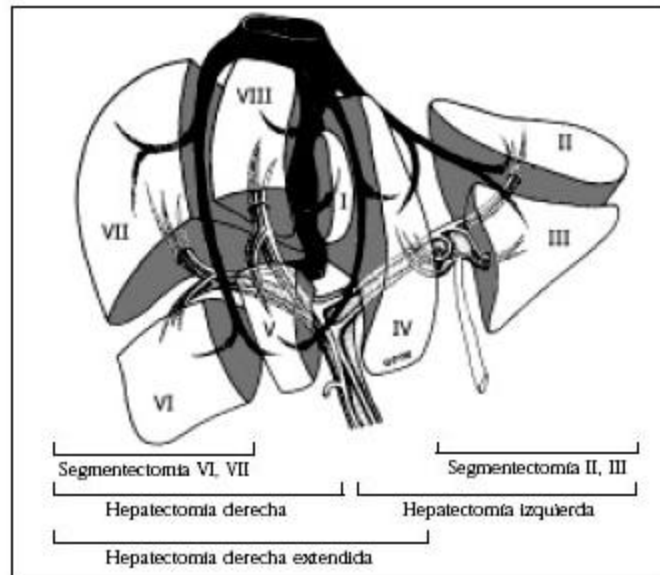


Figura 8. Tipos de resecciones hepáticas según la clasificación establecida en el consenso de Brisbane. Guía clínica de Cirugía Hepática. Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán. 2004.

Para poder llevar a cabo un mayor número de resecciones hepáticas, incluso en situaciones límites por las características preoperatorias del paciente ha sido posible gracias sobre todo a la introducción de nuevas maniobras y abordajes dirigidos sobre todo a realizar un correcto control de la pérdida de sangre durante la intervención quirúrgica, ya que ésta es considerada también como factor pronóstico postoperatorio del paciente. Los objetivos principales de la cirugía hepática resectiva son:

- Disminución de la hemorragia intraoperatoria el cual conlleva aumento de la morbilidad y mortalidad perioperatoria
- Conseguir márgenes de resección hepática libres de tumor

- Conseguir preservar el parénquima hepático necesario, minimizando el compromiso vascular hepático durante la cirugía, evitando así la insuficiencia hepática postoperatoria.

RESERVA HEPÁTICA

La estimación de la reserva hepática ha adquirido en los últimos años una gran importancia, porque va a marcar el límite de las resecciones hepáticas más agresivas. Pese a la necesidad de amplios márgenes en las resecciones que permitan la curación de la enfermedad, es importante asegurar una reserva hepática suficiente que permita la supervivencia del paciente, objetivo principal del tratamiento. Todo esto ha llevado a tomar una serie de medidas o de terapias peroperatorias para mejorar la reserva hepática, y métodos que puedan cuantificarla.

La reserva hepática es la combinación de funciones del hígado determinadas por el parénquima hepático, el sistema retículo endotelial, las células propias del hígado y por el flujo sanguíneo hepático (sistema arterial, sistema porta y flujo microvascular en los espacios de Disse). La preservación del volumen del parénquima hepático, por lo tanto, está controlada por gran cantidad de factores, ya que también las funciones del hígado son numerosas y complejas. Para tratar de estimar la reserva hepática, se crearon algunos sistemas de clasificación, como por ejemplo el sistema Campbell, o el Child-Pugh, pero son sistemas de predicción muy limitados. Por ello, se empezaron a utilizar pruebas de imagen y de laboratorio, que permitieran estimar de una forma más fiable la reserva hepática.

El test ideal aún no existe. Esto se debe a que la gran complejidad de las funciones hepáticas dificulta encontrar una prueba que sea capaz de cuantificar todas. El test ideal debería ser seguro, que permitiese estimar la función hepática de forma preoperatoria, reproducible, fácil de interpretar y fácil de aplicar en el paciente.

Desde el punto de vista histórico, la capacidad regenerativa del hígado fue valorada en el mito de Prometeo que cuenta como el hígado de Prometeo era

devorado por un águila durante el día para regenerarse por la noche, y volver a ser devorado a la mañana siguiente en castigo por haber revelado el secreto del fuego a los hombres. Siglos más tarde, múltiples estudios han demostrado el fenómeno de la restructuración hepática. Durante la vida media del ser humano, el hígado se regenera hasta un volumen de 25 ± 1.2 ml/kg. En los trasplantes hepáticos con hígados pequeños en pacientes que requieren hígados mayores, se puede observar mediante tomografía computarizada un aumento promedio de 70 ml/día de volumen hepático después del trasplante hasta lograr el volumen hepático más bajo compatible con el tamaño, la edad y el género del receptor³¹. Existen datos que indican que la regeneración de la división celular se completa en un lapso de 72h después de una hepatectomía³². Los conceptos más tradicionales sugieren que comienza primero el recambio de las células parenquimatosas, seguidas de la división de las células de los canalículos, de los conductos y otras no parenquimatosas. En la actualidad se conocen la célula hepática progenitora de los hepatocitos, las hormonas, los factores de crecimiento y las citosinas que dirigen este proceso. Los posibles promotores del crecimiento incluyen prostaglandinas, factores de crecimiento derivados de plaquetas, y factores de crecimiento del hepatocito³³. Los factores inhibidores más importantes son el factor de crecimiento transformador beta y la edad. Se ha visto que después de una hepatectomía parcial, los factores de transcripción STAT-3, HNF, AP-1 y NFκB aumentan, lo mismo que la molécula señaladora HGF. STAT-3 dirige toda la división celular, HGF y AP-1 regulan el crecimiento específico o la proliferación paracítica. HNF regula la función hepática y la especificación de los tejidos. NFκB interviene en la apoptosis hepatocelular³⁴.

ANESTESIA Y REANIMACIÓN EN CIRUGÍA HEPÁTICA

Los importantes avances en la cirugía hepatobiliar han venido acompañados de una evolución en el manejo anestésico de estos pacientes, en la correcta evaluación y selección preoperatoria de los pacientes, en las diferentes técnicas intraoperatorias

que permiten un manejo más seguro de los pacientes y en los distintos protocolos para el cuidado postoperatorio.

Al realizar el hígado un papel tan importante, en la homeostasis de multitud de procesos fisiológicos, va a tener también una importante influencia en el metabolismo de los distintos fármacos anestésicos utilizados. En la cirrosis se produce un cambio en el volumen de distribución, una alteración en la producción de proteínas de unión a fármacos y de la excreción biliar y un aumento de los receptores GABA, lo que puede producir alteraciones en el sistema nervioso central. Habrá fármacos que se encuentren influenciados por el flujo hepático (baja unión a proteínas y alta tasa de extracción hepática) como el propofol, etomidato, morfina, fentanilo, naloxona, furosemida, bupivacaína lidocaína, ketamina, propanolol y labetalol. Otros tendrán tendencia a acumularse (extracción hepática baja) como el tiopental sódico, diazepam, teofilina y metadona. En el otro extremo encontramos fármacos que son dependientes parcialmente del flujo hepático (dependientes directamente de la concentración plasmática) como el midazolam, relajantes musculares, ropivacaína y mepivacaína. Los analgésicos, incluyendo el paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos y los opioides pueden acumularse, aumentando sus efectos secundarios (aumento de daño hepático, sangrado por varices esofágicas y desarrollo de ascitis resistente a diuréticos).

A su vez los fármacos anestésicos van a tener una importante repercusión en las funciones que realiza el hígado, así como en el mantenimiento del flujo sanguíneo hepático.

En la evaluación preoperatoria, se tendrán en cuenta algunas consideraciones importantes con los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de resección hepática. El manejo preoperatorio, evaluará los potenciales beneficios de la cirugía, las limitaciones, y los riesgos de los diferentes procesos quirúrgicos, en el contexto de un paciente que presenta una función hepática alterada y otras patologías concomitantes.

En los pacientes que no presentan comorbilidades asociadas no debe demorarse la cirugía realizando una optimización preoperatoria que en muchos casos no es necesaria, y solo lleva a una inaceptable demora en el tratamiento. Si el paciente

ha recibido quimioterapia preoperatoria sería conveniente demorar la cirugía para permitir la recuperación del paciente tras el tratamiento neoadyuvante pero no se han encontrado beneficios en demorarla por encima de 4 semanas, de ahí que no estaría justificado el retraso más allá de este periodo³⁵.

La edad de los pacientes ya no debe ser considerada como una contraindicación para la cirugía, existe evidencia de que la situación cardiorrespiratoria del paciente posee una mayor influencia que la edad *per se*³⁶. No obstante se debe tener en cuenta que la edad avanzada se acompaña de una reducción del tamaño del hígado y del flujo sanguíneo hepático, de una disminución del metabolismo de Fase I y de un incremento de las enfermedades hepáticas que pueden llevar a una disminución de las reservas y a un incremento del daño por isquemia-reperfusión durante la cirugía³⁷.

Los pacientes que presentan alteraciones en la función hepática, tienen un aumento del riesgo perioperatorio, que va a depender de la etiología y severidad de la enfermedad. La función hepática debe ser evaluada en la consulta con la escala de Child-Pugh (*Tabla 6*). Pacientes con un Child-Pugh clase B (7-9) y C (10-15), podrían ser excluidos para una resección mayor. Según esta escala los principales factores que afectan a los pacientes hepatópatas son la ictericia, la coagulopatía, la ascitis y la encefalopatía, además de la albúmina que como marcador nutricional influye en la recuperación postoperatoria de todos los pacientes quirúrgicos. Es importante realizar una estimación de la función del hígado ya que esto condicionará la elección y dosificación adecuada de los fármacos que se utilizarán en la intervención.

La presencia de encefalopatía está en relación con la aparición de insuficiencia renal perioperatoria³⁸. A pesar de utilizar medidas como la hidratación preoperatoria, manitol, lactulosa (polisacárido formado por fructosa y galactosa) o albúmina, ninguna ha demostrado ser beneficiosa en estudios clínicos. El drenaje biliar percutáneo o endoscópico previo a la cirugía, tampoco ha demostrado su eficacia. Sin embargo, el drenaje seguido de la embolización de la vena porta ha resultado útil en pacientes con colangiocarcinoma³⁹. El drenaje debe realizarse dos semanas antes de la intervención y no debe demorarse más en el tiempo⁴⁰. La aparición de encefalopatía en el

postoperatorio en muchos casos es difícil de diferenciar de una intoxicación medicamentosa, lo cual dificulta el comienzo de un tratamiento precoz de la misma.

Tabla 6. Escala Child-Pugh

Parámetros	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	< 34 (<2)	34-50 (2-3)	> 50 (>3)
Albumina sérica g/dL	> 3,5	2-3,5	< 2,8
PT (%) / INR	> 60 / <1,7	40-60 / 1,7-2,3	< 40 / > 2,3
Ascitis	Ausente	Moderada	A tensión
Encefalopatía	Ausente	Moderada (Grado I-II)	Grave Grado III-IV)

La corrección de la coagulopatía es esencial antes de comenzar la resección hepática, especialmente si se pretende realizar alguna técnica neuroaxial. Puede ser necesario realizar un tratamiento previo a la cirugía con vitamina K, plasma fresco congelado o un crioprecipitado que permitan corregir la coagulopatía. Es común en estos pacientes encontrar una disminución del recuento de plaquetas, que se acompaña de una alteración de la función de las mismas. La transfusión de plaquetas no debe guiarse por lo tanto por el juicio clínico si no por test más precisos como el tromboelastograma.

La ascitis puede influir en la mecánica respiratoria y en la hipovolemia intravascular. El tratamiento de la ascitis mediante diuréticos y paracentesis, puede provocar una hipovolemia importante que debe ser corregida antes de la cirugía, sabiendo que la limitación del fluido durante el preoperatorio no previene la aparición de ascitis en el postoperatorio. La presencia de ascitis produce un incremento de la presión intraabdominal y el desplazamiento en sentido ascendente y descendente de las vísceras abdominales, que debe ser tenido en cuenta para bloqueos nerviosos y para el acceso venoso central. La utilización de la sonografía tendría ventajas en la

detección de las variantes anatómicas, la presencia de trombosis venosas y la localización de estructuras como los vasos arteriales⁴¹.

La evaluación del sistema cardiaco en estos pacientes debe tener en cuenta que la cirugía provocará cambios hemodinámicos entre leves y moderados. Los pacientes en los que se sospeche que la reserva funcional cardiaca podría no soportar estos cambios, deben someterse a pruebas que permitan obtener información sobre la contractilidad del miocardio y la funcionalidad de las diferentes válvulas así como optimizar el tratamiento en función de los hallazgos antes de la intervención. Cuando la enfermedad hepática se encuentra en un estadio más avanzado en pacientes con hipertensión portal, puede aparecer una hipertensión portopulmonar. Su aparición supone un gran aumento del riesgo quirúrgico, y en muchas ocasiones la clínica suele aparecer de forma tardía, por lo que la sospecha de aparición de los primeros síntomas debe servir para solicitar un ecocardiograma transesofágico que permitirá diagnosticarlo. Los pacientes, con hipertensión portopulmonar, deben ser manejados con epoprostenol, óxido nítrico inhalado y 5-mononitrato de isosorbide, que son las únicas terapias que a día de hoy han demostrado ser efectivas⁴².

En muchos casos, los pacientes presentarán en la analítica preoperatoria anemia secundaria al proceso hepático. Se deben tratar de optimizar estos valores antes de la intervención.

En cuanto al manejo intraoperatorio, la resección hepática se lleva a cabo bajo anestesia general con intubación endotraqueal y ventilación controlada. Se garantiza una ventilación adecuada con una profundidad y duración controlables. El modo ventilatorio que se emplea habitualmente durante la anestesia de la cirugía hepática es la controlada por volumen. Esto permite asegurar un volumen tidal constante durante la cirugía. Es importante el empleo de PEEP (Positive end-expiratory pressure) para la cirugía abdominal ya que con esta se acentúa la alteración del intercambio gaseoso⁴³. Se trata de una cirugía en la que es importante la relajación muscular durante toda la intervención. Esta relajación provoca una alteración en la ventilación perfusión mayor que cuando no se emplean estos fármacos⁴⁴. La anestesia causa una disminución de la capacidad residual funcional, estimada en 0,4-0,5 litros⁴⁵ lo que

provoca que el cierre de la vía aérea sea más intenso. La alteración de esa relación ventilación-perfusión se debe a la aparición de atelectasias. Éstas, pueden disminuir o ser eliminadas tras realizar un reclutamiento pulmonar que permita abrir esas zonas colapsadas seguido de la aplicación de PEEP tras el mismo, que evite su reaparición. Pese a todo ha existido controversia sobre el uso de PEEP en la cirugía, ya que se pensaba que podía disminuir el flujo hepático y pancreático, pero un estudio reciente⁴⁶ ha demostrado que incrementos en la PEEP de 5-10 cm de H₂O únicamente elevan 1 mmHg la presión portal y de las venas hepáticas.

Durante la cirugía es frecuente que se produzcan cambios hemodinámicos rápidos, secundarios a maniobras quirúrgicas, pérdidas importantes de sangre y etc. Las técnicas anestésicas deben tratar de disminuir la necesidad de realizar técnicas de oclusión vascular por parte del cirujano, disminuyendo la potencial pérdida de sangre a través de un manejo óptimo de los fluidos y tratar de evitar la transfusión innecesaria de hemoderivados. También pueden producirse insuficiencia cardiaca derecha o izquierda y eventos trombóticos. El clampaje de la vena cava inferior durante la resección, puede producir una disminución del retorno venoso disminuyendo el gasto cardiaco en un 40-50%. No existe ningún consenso en cuanto a la monitorización hemodinámica más adecuada en la resección hepática, exceptuando la medición continua de la presión arterial que resulta imprescindible. En el pasado, el uso de catéter de Swan-Ganz, facilitaba el manejo hemodinámico de muchos pacientes, pero en la actualidad está siendo desplazado por monitores de gasto cardiaco menos invasivos. También está aumentando el uso de la ecocardiografía transesofágica, que permite una monitorización continua de la función ventricular y de las diferentes válvulas, de la precarga y diagnóstico inmediato de embolización por trombos o aire⁴⁷. La gran desventaja de la ecocardiografía transesofágica es que requiere experiencia y entrenamiento y no está disponible en todas las unidades.

Se puede realizar una anestesia general balanceada mediante anestésicos inhalatorios. El isoflurano parece ser el halogenado más eficiente en preservar el flujo sanguíneo hepático en pacientes con cirrosis. El desflurano y el sevoflurano son los anestésicos inhalatorios de elección. El desflurano mantiene un buen flujo esplácnico

mientras que el sevoflurano está asociado a un aumento menor de las transaminasas en el postoperatorio. Se debe evitar el uso de halotano y enflurano en este grupo de pacientes ya que pueden provocar necrosis hepática⁴⁸.

La reducción de la congestión venosa del hígado a través de un cuidadoso control de la Presión Venosa Central (PVC) durante la resección hepática se ha asociado en el pasado a una disminución del sangrado intraoperatorio^{49,50,51}. Pero estos estudios fueron realizados antes de la aparición de importantes avances en el material empleado en la resección hepática (CUSA™, Tissuelink™) y estudios más recientes⁵² han demostrado que el uso de la PVC como guía para el control de la fluidoterapia no es un buen parámetro, y se ve superado por otros como el GEDI (Global end-diastolic volumen) para el control de sangrado intraoperatorio y el manejo de fluidos. Una revisión reciente de la Cochrane⁵³ evidencia que valores bajos de PVC disminuyen el sangrado intraoperatorio pero no se encontraron diferencias en la transfusión de hematíes, disminución en la morbilidad o mejor supervivencia a largo plazo.

En cuanto al manejo de fluidos, hace más de 15 años, *Reyle-Hahn y Rossaint*⁵⁴ recomendaron el uso de una terapia restrictiva de fluidos que permitiese una disminución de la presión venosa en el campo quirúrgico y del volumen intravascular en las colaterales porto sistémicas. Más recientemente *Massicotte et al.*⁵⁵ proponen un protocolo de restricción de fluidos, uso de vasopresores y protocolos estrictos de transfusión que permite una disminución de los requerimientos de hemoderivados. Pero la restricción hídrica también puede provocar un aumento del riesgo de aparición de insuficiencia renal por la disminución de la perfusión renal, que puede ir acompañado de hipoperfusión en otros órganos lo que puede conllevar un aumento de la mortalidad. Debido a ello, se recomienda la fluidoterapia guiada por objetivos que permite el mantenimiento del flujo sanguíneo y la presión de perfusión adecuada para el mantenimiento de los tejidos⁵⁶. El uso de una fluidoterapia agresiva y de coloides acompañados de la respuesta inflamatoria que acompaña a la resección hepática pueden inducir la aparición de coagulopatías.

El hígado es el encargado de la producción de todos los factores de la coagulación exceptuando el factor de von Willebrand, y de otros factores que se encargan de la inhibición de la coagulación, proteínas fibrinolíticas y sus inhibidores, por lo que los niveles por separado de un único factor carecen de valor. Las carencias que arrastran los test de coagulación clásicos, como son: la demora en el tiempo para obtener un resultado, el bajo valor predictivo que poseen para predecir sangrado y la imposibilidad de diagnosticar hiperfibrinólisis han llevado al desarrollo de diferentes monitores. Estos permiten un control más exhaustivo de la coagulación. La tromboelastografía y la tromboelastrometría permiten una corrección de la coagulopatía guiada que resulta mucho más efectiva y ha permitido la disminución del uso de plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitados⁵⁷. En recientes estudios se ha demostrado que la transfusión de hematíes y plaquetas es un factor de riesgo independiente en pacientes que se someten a cirugía hepática⁵⁸. También se debe monitorizar la temperatura del paciente, para tratar de evitar la hipotermia, ya que ésta puede contribuir a la aparición de coagulopatía.

En el periodo postoperatorio se ha visto que un 20% de pacientes sanos pueden sufrir complicaciones después de una cirugía hepática⁵⁹. Las complicaciones más frecuentes son la infección pulmonar y la aparición de abscesos intraabdominales. Menos frecuente pero más importantes son la posibilidad de sangrado postoperatorio, el fallo hepático y el fallo renal. Según los criterios de riesgo ASA (American Society of Anesthesiologists), la presencia de esteatosis, grandes resecciones hepáticas y extrahepáticas y la transfusión perioperatoria se consideran factores de riesgo independientes para la aparición de estas complicaciones^{59,60}. La mortalidad posthepatectomía intrahospitalaria se ha asociado con infarto perioperatorio, sepsis con fallo multiorgánico, embolismo pulmonar y perforación de úlcera duodenal^{59,60}.

Durante el postoperatorio puede producirse un desequilibrio en el balance hidroelectrolítico, por lo que se recomienda el uso de coloides para la reposición del volumen intravascular. En los pacientes cirróticos se debe evitar el empleo excesivo de diuréticos y de soluciones electrolíticas con alto contenido en sodio, al existir riesgo de formación de ascitis. También es conveniente evitar las soluciones con lactato, ya que

el hígado puede tener problemas para metabolizarlo. Es frecuente la aparición de hipofosfatemia tras cirugía hepática mayor, se cree que es debida al aumento de consumo de fosfatos por el hígado en regeneración⁶¹, por lo que es conveniente su reposición.

Existe con frecuencia un acúmulo del agua pulmonar intravascular pero sin afectación de la oxigenación. Se puede apreciar la aparición de un estado hiperdinámico con aumento del gasto cardiaco y el flujo esplácnico que dura al menos tres días⁶², este aumento de flujo permite acelerar la regeneración hepática.

Es común la aparición de insuficiencia renal. El mantenimiento de una normovolemia y una adecuada perfusión renal disminuye el riesgo, pero en algunos casos es necesario recurrir a terapias de remplazo renal para preservar la función del riñón⁶³.

El tratamiento del dolor postoperatorio es un factor determinante en la buena evolución del paciente en las horas y días posteriores a la intervención. Las horas inmediatamente posteriores a la intervención son las que generalmente cursan con una mayor intensidad de dolor y por tanto, requieren el uso de analgésicos potentes. Los objetivos a conseguir en la analgesia son: procurar al paciente un ambiente de confort, tanto físico como psíquico durante el postoperatorio, conseguir un nivel de dolor tolerable y tratar los posibles efectos secundarios de los analgésicos administrados. No se recomiendan para ello, técnicas de anestesia neuroaxial, puesto que algunos pacientes ya presentan coagulopatía y trombopenia en el preoperatorio, y si no lo presentan es frecuente su aparición tras la cirugía, por lo que lo más recomendable es el uso de la PCA (Patient-controlled analgesia) con morfina en el postoperatorio. La morfina es un opioide agonista puro cuyos efectos secundarios son la sedación intensa, náuseas, vómitos y depresión respiratoria. La técnica de PCA permite la administración de bolos analgésicos por el propio paciente asociados a una perfusión continua. Permite ajustar la analgesia a las necesidades reales del paciente. El éxito de la técnica está condicionado por la correcta selección de los pacientes. No puede ser empleada en pacientes sedados. Es recomendable el uso de morfina intratecal en pacientes sin problemas de coagulopatía.

La aparición de fallo hepático se produce cuando la regeneración no es lo suficientemente rápida como para sustentar las necesidades metabólicas en el postoperatorio, en estos casos se debe realizar un tratamiento de soporte (control ventilatorio, adecuada hidratación, soporte inotrópico, terapia de remplazo renal, control del sangrado y de la coagulopatía) y en algunos casos será necesaria la terapia de remplazo hepático (MARS®) o el trasplante.

Pese a que en el postoperatorio es frecuente la aparición de coagulopatía, esta se ve acompañada de una hipercoagulabilidad⁶⁴, al reducirse la función hepática afectando a los factores procoagulantes y a los anticoagulantes⁶⁵, por lo tanto salvo que aparezca alguna contraindicación, está indicado realizar terapia farmacológica anticoagulante tras resección hepática.

Se recomienda el uso de la nutrición enteral frente a la parenteral, ya que reduce el riesgo de infección de la herida⁶⁶.

La hiperglucemia producida por el estrés quirúrgico, puede causar alteraciones en el metabolismo hepático y en la función inmune. Se recomienda un control de la glucemia mediante un protocolo de insulina, para reducir la morbilidad y mortalidad. Debido al riesgo de hipoglucemia, no se recomienda mantener niveles de glucemia por debajo de 140-180 mg/dl.

COMPLICACIONES ANESTÉSICAS Y QUIRÚRGICAS DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA

Hay que tener en cuenta los principales riesgos de la hepatectomía: la hemorragia, las embolias gaseosas y las consecuencias de la reperusión hepática. El riesgo hemorrágico se explica por la estructura histológica del hígado, auténtica malla de vasos arteriales y venosos, que favorece así mismo el riesgo de embolias gaseosas, pulmonares o paradójicas. La reducción del sangrado es de máxima importancia en el periodo perioperatorio. El medio más eficaz consiste en interrumpir total o

parcialmente la circulación hepática⁶⁷. Para reducir la hemorragia de los traumatismos hepáticos, Pringle describió en 1906 el pinzamiento del pedículo hepático, que engloba la arteria hepática y la vena porta antes de su bifurcación, y el conducto biliar (*Figura 9*).

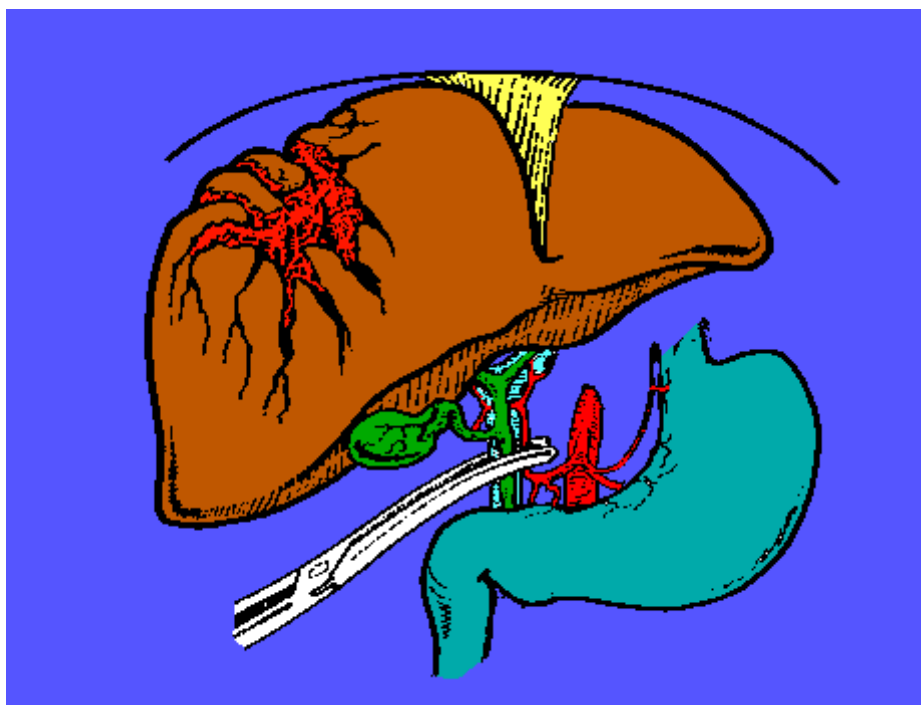


Figura 9. Maniobra de Pringle.

A menos que exista una vascularización anormal, esta maniobra interrumpe el flujo de sangre a todo el hígado. El principal efecto adverso de la *maniobra de Pringle* es la disminución (aproximadamente 20%) del retorno venoso y del gasto cardíaco (GC)⁶⁸. Esta disminución se traduce en la disminución de la presión en aurícula derecha (PAD) y ayuda a reducir el flujo por las venas suprahepáticas. Aun así la presión arterial (PA) aumenta del 10-30%, por efecto de la activación simpática de los barorreceptores portales inducida por el descenso de la presión más allá del pinzamiento⁶⁹. La respuesta refleja es muy rápida. Una vez retirado el pinzamiento, las variaciones hemodinámicas desaparecen en unos minutos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la PA media (PAM) basal disminuye a medida que se realizan pinzamientos sucesivos. Para pérdidas sanguíneas comparables, los pinzamientos intermitentes (15 minutos de pinzamiento y otros tantos de perfusión) son mejor tolerados que un solo pinzamiento de larga duración.

La reperusión hepática tras el pinzamiento pedicular puede acompañarse de considerables modificaciones hemodinámicas. El síndrome de reperusión se define por la disminución de la PAM en más de un 30% del valor previo al pinzamiento durante más de 1 minuto⁷⁰. Su incidencia aumenta con el número de pinzamientos. En su mecanismo de producción intervienen mecanismos de isquemia/reperusión, con liberación de mediadores vasodilatadores (calcio, factor de agregación plaquetaria, PAI tipo I y acidosis).

El síndrome de tracción mesentérica se produce durante la primera fase de la disección y se manifiesta por una hipotensión súbita, asociada en ocasiones a un eritema cutáneo facial o general y/o a una hipoxemia. El mecanismo de producción es por tracción del mesenterio y liberación de prostaglandinas (PGI₂), que a su vez causan una brusca vasodilatación sistémica, pulmonar (efecto cortocircuito) y cutánea. En algunos pacientes puede llegar a ser mal tolerado por el aumento del GC. Se resuelve de forma espontánea en 15-30 minutos⁷¹.

Existen diferentes avances técnicos que han permitido disminuir el riesgo de sangrado hepático. El empleo del Tissuelink™ y CUSA™ (Aspirador quirúrgico ultrasónico cavitacional) por parte de los cirujanos ha facilitado al anestesiólogo el manejo del sangrado y de las necesidades de transfusión. El CUSA™ permite realizar una coagulación bipolar de pequeños vasos y mediante un disector ultrasónico fragmenta hepatocitos por vibración de alta frecuencia preservando tejidos con colágeno, vasos y vía biliar. El Tissuelink™ utiliza energía de radiofrecuencia mediante un electrodo monopolar.

El perfeccionamiento de los procedimientos en la resección hepática y mejoría en la oclusión vascular con la introducción del control glissoniano y extraglissoniano ha permitido eliminar efectos adversos del control hepático pedicular como isquemia hepática, síndrome de reperusión e hipertensión portal.

La combinación de diferentes técnicas de oclusión y control vascular, más allá de la clásica maniobra de Pringle (descrita anteriormente), permiten minimizar las pérdidas sanguíneas, con menos efectos secundarios^{72,73,74}. La oclusión selectiva hiliar y

suprahiliar es junto con la maniobra de Pringle la técnica más empleada. El control vascular que se realiza puede ser indefinido en el tiempo. La disminución del retorno venoso y congestión esplácnica es menor que con la maniobra de Pringle. El abordaje hiliar o intraglissonianos abre el tejido conjuntivo que rodea la triada portal; el abordaje suprahiliar o extraglissonianos, requiere penetrar en tejido hepático por encima y debajo de la placa hiliar. Conlleva menores cambios hemodinámicos que la exclusión vascular completa, y facilita al anestesiólogo el control de fluidos.

La vascularización abundante de drenaje por las venas suprahepáticas hace que el pinzamiento pedicular no baste para interrumpir la hemorragia de la superficie de sección. Dichas venas son extremadamente cortas (<1 cm), y el volumen y presión que encontremos en la VCI (Vena cava inferior) puede provocar un sangrado a contracorriente. Existen numerosos estudios que indican que la hemorragia se reduce cuando la presión de la aurícula derecha se mantiene por debajo de 5 cm H₂O durante la maniobra de pinzamiento. El inconveniente es que esta técnica puede exponer a un fuerte descenso del GC en los pacientes con función sistólica o diastólica alterada, y favorece además las embolias gaseosas de origen suprahepático.

La cantidad de pérdida de sangre durante la resección hepática se relaciona con la morbimortalidad del enfermo. Pérdidas hemáticas inferiores a 500 ml se relacionan con una mortalidad del 8% y pérdidas superiores a 2000cc elevan la mortalidad a un 42%. El mantenimiento de una presión venosa central baja permitiría disminuir el sangrado a través de las venas hepáticas.

La morbilidad peroperatoria es considerable. Se producen complicaciones en un 20% de los casos. Las principales son:

Respiratorias: tienen una frecuencia del 20% y aumentan cuando se han producido grandes pérdidas sanguíneas, aún no se ha podido explicar con claridad la relación entre ambos hechos. También existen factores de riesgo dependientes del paciente, los más importantes son: edad, riesgo ASA mayor de II, dependencia funcional, bronconeumopatía crónica e insuficiencia ventricular izquierda⁷⁵. La aparición de atelectasias, paresias diafragmáticas y

de dolor postoperatorio favorecen las complicaciones postoperatorias. Son formas clínicas alarmantes: la hipoxemia en el momento del despertar, las neumopatías postoperatorias y la insuficiencia respiratoria aguda. En un tercio de los casos se encuentra un derrame pleural por trasudación. Las neumopatías son menos frecuentes (1-5%). Las atelectasias y las infecciones, aparecen con mayor frecuencia entre el tercer y quinto día postoperatorio. Los síntomas y signos más frecuentes son opresión torácica, dificultad en la mecánica respiratoria y cianosis. El diagnóstico se realiza con una gasometría que presente hipoxemia y alteraciones en la radiografía de tórax⁷⁶. Si la infección respiratoria progresa a neumonía es frecuente la aparición de fiebre y expectoración. En la radiografía de tórax pueden aparecer consolidaciones⁷⁷. Las atelectasias pueden aparecer en el 85% de los pacientes tras cirugía abdominal⁷⁸. Son el colapso de una región pulmonar periférica, segmentaria o lobar o bien el colapso masivo de uno o varios pulmones, que motiva la imposibilidad para realizar el intercambio gaseoso. Esta situación anómala es la manifestación de una patología pulmonar subyacente. Cualquiera que sea la causa de la atelectasia, el colapso se acompaña de absorción del aire contenido en los alveolos, asociado a la pérdida de volumen de la zona afectada⁷⁹. La atelectasia puede ser grave porque afecta al intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones. El tratamiento depende de la causa y de la gravedad del colapso⁸⁰. Generalmente son poco relevantes y desaparecen tras las primeras 24 horas de postoperatorio, pero en determinadas circunstancias pueden permanecer durante días después de la cirugía y contribuir al desarrollo de otras complicaciones respiratorias aumentando la morbilidad de los pacientes postquirúrgicos.

El síndrome de distrés respiratorio agudo o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), es una insuficiencia respiratoria grave, debida a edema de pulmón causado por un aumento de la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar y secundario a daño pulmonar agudo⁸¹. Los primeros signos clínicos que se presentan son la taquipnea superior a 35 rpm y la hipoxemia (pO_2 inferior o igual a 70mm Hg), que a menudo no responden al tratamiento con oxígeno

suplementario. La radiografía de tórax empezará a mostrar, en las primeras 24 horas, infiltrados pulmonares bilaterales. Su diagnóstico puede ser complicado, porque comparte muchas de las manifestaciones clínicas con otras causas de insuficiencia respiratoria aguda. El método más fiable para confirmar o excluir el diagnóstico de SDRA es lavado broncoalveolar de uno de los segmentos pulmonares afectados⁸². Solo un tratamiento ha demostrado su eficacia en la mejora de la supervivencia del SDRA: el uso de ventilación de protección pulmonar. No se trata realmente de un tratamiento específico, sino de una reducción de los efectos nocivos de la ventilación mecánica sobre los pulmones⁸³. Pese a que no ha demostrado mejorar la supervivencia, el control de líquidos produce beneficios en la distensibilidad pulmonar, intercambio de gases, y duración de la ventilación mecánica. En la fase más avanzada de la enfermedad, el uso de esteroides consigue una mejoría de la supervivencia, pero no tienen efecto en la fase inicial del SDRA⁸⁴.

Quirúrgicas: la citolisis postoperatoria es constante, con un pico a las cuarenta y ocho horas. Si se respetan los límites de resección recomendados (75% de la masa hepática) y no se trata de un hígado cirrótico, rara vez se observa una insuficiencia hepatocelular postoperatoria. La hemorragia (10-20%) y el derrame biliar (3%) también puede aparecer en las primeras 24 horas⁸⁵. Puede aparecer fuga biliar en el drenaje o a través de la herida quirúrgica en el postoperatorio, intraoperatoria en una reintervención. En los márgenes libres no existen células tumorales en el borde de la resección. Existen dos tipos de lobularidad. Unilobar si existe afectación localizada en el hígado derecho (segmentos V, VI, VII y VIII), o en el hígado izquierdo (segmentos II, III y IV) sin afectación del otro. Bilobar si están afectados ambos lóbulos. Pueden existir recidivas al año de la intervención

Insuficiencia Hepática: Se define según el criterio 50:50 como una Actividad de Protrombina menor de 50% (INR > 1,7) y una Bilirrubina sérica mayor de 50 μ moles/l (> 3.0 mg/dl). Puede deberse a causas prehepáticas, hepáticas y posthepáticas. Las causas prehepáticas son las que originan una sobrecarga

masiva de pigmento hemoglobínico procedente de transfusiones, hemólisis, hematomas, equimosis y otras acumulaciones de sangre. La afectación intrahepática precoz se debe a los defectos de los medicamentos hepatotóxicos y de la anestesia, a la lesión por hipoperfusión secundaria a hipotensión, sepsis y shock y a la colestasis benigna postoperatoria. Las causas intrahepáticas tardías de afectación hepática son las hepatitis postransfusionales y la recaída de la enfermedad primitiva. Las causas posthepáticas de disfunción del hígado son la obstrucción biliar y la disminución de la eliminación renal de la bilirrubina conjugada. La ictericia puede influir en el uso de los anestésicos sobre un hígado patológico. El uso de halotano puede provocar necrosis hepática en hígados cirróticos y provocar una ictericia asociada a fármacos anestésicos en hígados sanos⁸⁶.

Sepsis: Respuesta sistémica a la infección que cumple dos o más de los siguientes criterios⁸⁷, Temperatura > 38°C o < 36°C, Frecuencia cardiaca > 90 lpm, Frecuencia respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mmHg o Leucocitos > 12 000/mm³, < 4 000/mm³ o > 10% de cayados.

De menor importancia son la cardiopatía y la disfunción renal.

La cirugía hepatobiliopancreática puede asociar en determinados procedimientos una elevada morbi-mortalidad. El descenso en los últimos tiempos a una morbilidad inferior al 30% y una mortalidad por debajo del 5% tras la realización de una hepatectomía mayor es debido a una correcta optimización y utilización de equipamientos tecnológicos y experiencia humana⁸⁸.

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Existen diferentes pruebas que permiten el estudio de los pacientes que presentan alteraciones en la función hepática. Al ser el hígado un órgano que lleva a cabo muchas funciones bioquímicas, la mayoría no resultan fáciles de cuantificar por

pruebas sanguíneas. Por tanto, las pruebas de laboratorio miden un número limitado de estas funciones. Algunas no miden la función hepática si no que detectan lesión de células hepáticas o interferencias en el flujo biliar. Pero pese a no existir una prueba que cuantifique la función hepática, existen métodos que resultan útiles para la valoración de un individuo que presenta una hepatopatía⁸⁹ y se utilizan a diario en la clínica habitual. Diferenciamos los test convencionales de las pruebas cuantitativas.

Los test convencionales sólo cuantifican la actividad o concentración de una sustancia en la sangre que es la relación entre su volumen de distribución y la diferencia entre su producción y su eliminación. Para resultar útiles, la sustancia sólo debe ser producida y/o eliminada en el hígado. Las pruebas cuantitativas sin embargo proporcionan información de la función hepática, cuantificando la eliminación de una sustancia previamente introducida en el paciente⁹⁰.

Bilirrubina: La concentración de bilirrubina sérica representa el equilibrio entre la producción y destrucción de este producto de degradación. La valoración en el laboratorio permite detectar la forma directa (o conjugada) y la forma indirecta (o no conjugada). Una elevación de la bilirrubina directa es indicativa de hemólisis. Cuando la bilirrubina directa constituye al menos el 50% de la elevación de la bilirrubina sérica, se sospecha enfermedad hepática.

Transaminasas hepáticas: El aumento de las concentraciones de las transaminasas hepáticas refleja una fuga de los hepatocitos lesionados. El grado de elevación de las transaminasas refleja la gravedad de la necrosis hepática, exceptuando el caso de la hepatitis alcohólica^{91,92}.

Fosfatasa alcalina: Pese a que su aumento puede producirse por trastornos no relacionados con patología hepatobiliar, como embarazo, crecimiento normal o tumores óseos, es posible diferenciar la fracción que corresponde a la isoenzima hepatobiliar del resto. Un incremento en la actividad sérica de la fosfatasa alcalina hepatobiliar indica obstrucción de la vía biliar, enfermedad parenquimatosa, lesiones infiltrativas del hígado o reparación después de una lesión hepatocítica. La intensificación en la actividad de la fosfatasa alcalina refleja aumento de la síntesis de

enzimas y alteraciones en la excreción biliar o fuga en las células dañadas. El grado de elevación de la fosfatasa alcalina es un factor que permite deducir el grado de afectación hepática o de enfermedad metastásica⁹³.

Albúmina: Marcador clínico útil de la función de síntesis en la insuficiencia hepática crónica. Sólo se sintetiza en el hígado y sus concentraciones sanguíneas están determinadas por la función hepática, estado nutricional, hormona tiroidea o los corticosteroides suprarrenales. La velocidad normal en la síntesis de albúmina es de 110 a 200 mg/kg/día. La pérdida de albúmina aumenta en algunos estados patológicos, como quemaduras, septicemia, síndrome nefrótico y enteropatías con pérdida de proteínas. Cuando se descartan otros mecanismos de pérdida de albúmina, la concentración sérica de ésta es un marcador exacto de la insuficiencia hepática o de alteraciones en la función del hígado. Debido a su prolongada vida media, la albúmina sólo refleja insuficiencia hepática crónica y no aguda⁹⁴.

Transferrina: Posee una vida media más breve que la albúmina. Los cambios en sus concentraciones plasmáticas reflejan alteraciones más agudas en la función hepática que las correspondientes a la albúmina. Pese a que se han realizado muchas investigaciones sobre sus patrones, su medición no ha resultado útil en la práctica clínica habitual⁹⁴.

Eliminación de Galactosa: Refleja la función de la función hepatocelular, pero requiere múltiples mediciones en un periodo de dos horas. La galactosa se inyecta por vía intravenosa en una dosis que satura al sistema enzimático que interviene en su eliminación. El paso preliminar es la fosforilación inicial por la galactosa⁹⁵.

Formación de metabolito de lidocaína (Prueba de MEGX): La lidocaína se metaboliza mediante N-desmetilación oxidativa por el citocromo P-450. La monoetilglicinexilidida (MEGX) se forma correlacionándose con la eliminación de la lidocaína. Su eliminación a los 15 minutos de inyectada constituye una valoración cuantitativa de la función hepática. También se correlaciona con la supervivencia del injerto antes del trasplante hepático⁹⁶.

Pruebas de coagulación: El tiempo de protrombina es un marcador sensible de la gravedad de la insuficiencia hepática. La prolongación indica deficiencia, no sólo del complejo de protrombina, sino también de los factores IX y XII. Pese a que no es habitual medir de forma individual los factores de la coagulación, algunas pruebas sugieren que una concentración de factor V menor del 10% en un paciente con insuficiencia hepática aguda inducida por acetaminofén conduce a un pronóstico desfavorable. Se está analizando igualmente el significado de otros factores de la coagulación que se relacionan con diferentes clases de insuficiencia fulminante⁹⁷.

Prueba de aminopirina en el aliento: La aminopirina y la cafeína se han utilizado como sustancias de prueba en el aliento para medir la eficiencia del sistema del citocromo P-450 cuando son eliminadas. La aminopiridina, marcada con carbono 14, se administra por vía oral. Las muestras de dióxido de carbono marcadas con carbono 14 se reúnen a intervalos de unas 2 horas. Esta prueba refleja la masa microsómica residual que se encuentra en funcionamiento y por consiguiente, el tejido hepático viable. Es de mayor utilidad para valorar el pronóstico que para la detección⁹⁸.

Volumetría hepática 3D mediante tomografía computarizada (TAC): Utilizada fundamentalmente en el periodo preoperatorio, para estimar el tamaño residual del hígado tras la resección quirúrgica. Se realiza mediante el uso de imágenes axiales de un TAC (*Figura 11*) que procesadas con un software de reconstrucción, crean un modelo virtual (*Figura 10*) que corresponde al remanente hepático y permite calcular el volumen residual del hígado

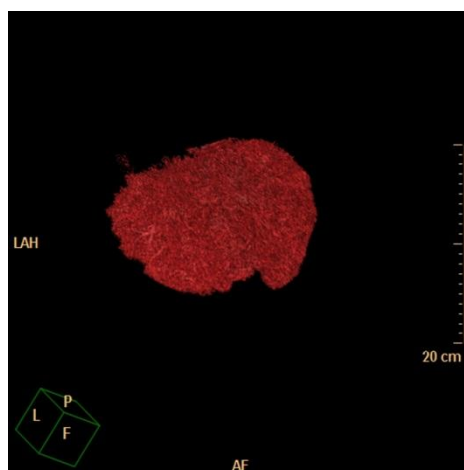


Figura 10. Reconstrucción 3D de paciente de 58 años tras resección hepática. HGU CR.

tras la resección hepática, eliminando de la reconstrucción los lóbulos afectados por el tumor. Existen estudios que correlacionan ese cálculo del remanente hepático con la presencia de complicaciones en el periodo postoperatorio^{99,100,101}.



Figura 11. Imagen Coronal MIP de paciente de 58 años tras resección hepática. HGU CR.

Gammagrafía Hepática con ^{99m}Tc -Galactosyl albúmina sérica humana:

Se trata de una prueba de imagen nuclear que cuantifica la unión de la vía del receptor de la asialoglycoproteína en el hepatocito. Los receptores de asialoglycoproteína se encuentran en la membrana de los hepatocitos y se encargan del transporte activo de las glycoproteínas que se encuentran en el plasma hacia el interior del hepatocito¹⁰². Permite obtener información del

volumen, de la anatomía y de la función expresada como la capacidad del hígado para eliminar las asialoglycoproteínas sintéticas. La ^{99m}Tc -

Tc-Galactosyl es un análogo sintético de la asialoglycoproteína que se une a la membrana del hepatocito. La gammagrafía dinámica se obtiene con una gammacámara centrando la aparición de las imágenes del corazón y el hígado. Los datos pueden adquirirse como imágenes planares o SPECT (single photon emission computed tomography). Permite valorar el éxito tras la realización de una embolización de la vena porta, al demostrar el aumento del número de receptores de asialoglycoproteína^{103,104,105} (Figura 12).

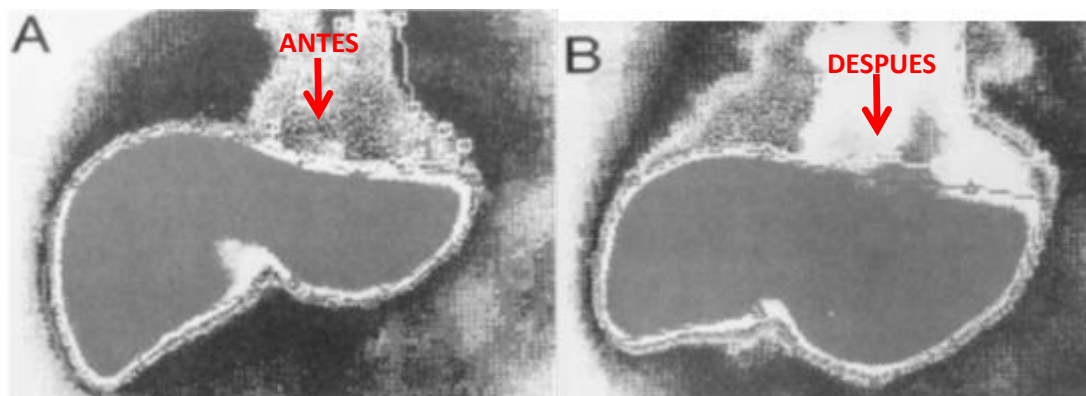


Figura 12. Imagen planar modificada antes y después de la embolización de la vena porta derecha en la que se aprecia el aumento de tamaño de los lóbulos izquierdos y el aumento del número de receptores de asialoglycoproteína. Kubo S, Shiomi S, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Mikami S, Uenishi T, et al. Evaluation of the effect of portal vein embolization on liver function by ^{99m}Tc -galactosyl human serum albumin scintigraphy. J Surg Res 2002;107:113–8; p. 132.

VERDE DE INDOCIANINA

El verde de indocianina es un colorante soluble en agua con una absorción espectral de pico a 800 nanómetros (nm). Fue introducido en investigación clínica por Fox y Brooker en 1956. Se utiliza en investigación clínica, desde hace más de medio siglo para calcular el gasto cardiaco, los flujos sanguíneos regionales y el flujo hepato esplácnico¹⁰⁶. Al administrarse por vía intravenosa, se une a proteínas plasmáticas y se elimina de forma inalterada por la bilis, sin experimentar recirculación enterohepática, por lo que permite estimar la función de los hepatocitos y la función del flujo hepatoesplácnico. Los estudios iniciales requerían la extracción de sucesivas muestras sanguíneas del paciente, las cuales con el tiempo se fueron consiguiendo por cateterización de la vena hepática^{107,108}. Más tarde, se pudo realizar la cuantificación de la eliminación del verde de indocianina mediante un sistema invasivo con un catéter de fibra óptica alojado en la vena hepática (COLD®, PULSION Medical Systems, Munich, Germany), que demostró presentar muy buena correlación con las determinaciones plasmáticas¹⁰⁹. Evitaba la necesidad de extracción de las muestras plasmáticas repetidas. En la actualidad existe un sistema de medición no invasivo, Non-invasive liver function monitor (LiMON®, PULSION Medical Systems, Munich, Germany), que presenta una buena correlación con el sistema de fibra óptico ($r = 0,96$)^{110,111}, difundiéndose su uso de forma rápida ya que permiten la medición de la eliminación del verde de indocianina en la cabecera del enfermo.

El verde de indocianina se presenta como polvo para preparación de solución inyectable, de color verde oscuro, con una concentración de 5 mg en 1 ml de solución reconstituida (Figura 13). Fue registrado en España como medicamento en

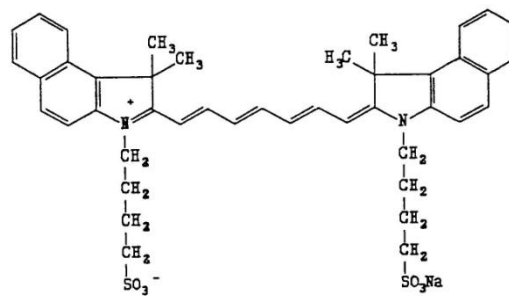


Figura 13. Vial de Verde de Indocianina

septiembre de 2007. Posee cuatro características farmacológicas de gran interés, no se metaboliza, se elimina por captación pasiva (gradiente de concentración) pasando de la sangre al interior de los hepatocitos, éstos

lo elimina por un proceso activo hacia los canalículos biliares y no sufre recirculación enterohepática.

Su fórmula química es $C_{43} H_{47} N_2 Na O_6 S_2$ (Sal monosódica 2-{7-[1,1-dimetil-3-(4-sulfobutil)benz[e]indolin-2-iliden]hepta-1,3,5-trienil}-1,1-dimetil-1H-benz[e]indolio-3-(butil-4-sulfonato), posee un peso molecular de 774,97 daltons y contiene una proporción de yoduro de sodio inferior al 5% como contaminante (Peso molecular con el yoduro sódico 924,9 daltons).



Sus indicaciones terapéuticas son:

- Diagnóstico del sistema cardiovascular y de la microcirculación: medición del gasto cardíaco y del volumen sistólico; medición del volumen sanguíneo circulante; medición del flujo sanguíneo cerebral.
- Diagnóstico de la función hepática: medición de la función hepática excretora.
- Angiografía oftálmica: medición del flujo sanguíneo de la coroides.
- Angiografía para dibujar estructuras vasculares (aneurismas cerebrales...)
- Linfografías: colorante que permite dibujar estructuras linfáticas (cáncer de mama, ganglios linfáticos...)

Se administra de forma intravenosa en catéter central, periférico o cardíaco previa reconstitución con agua. La forma y el lugar de inyección son decisivos para la calidad de las mediciones de concentración. Los mejores resultados se obtienen

inyectando rápidamente el colorante a través de un catéter venoso central. En caso de inyección a nivel periférico debería garantizarse un transporte rápido del contraste, en ese caso esta inyección tiene prácticamente el mismo valor que la inyección venosa central. Las dosis para el diagnóstico del sistema cardiovascular y de la microcirculación es de 0,1-0,3 mg/kg en bolo, para el diagnóstico de la función hepática 0,25-0,5 mg/kg en bolo y para angiografía oftálmica 0,1-0,3 mg/kg en bolo. Para el diagnóstico de función hepática no se recomienda su uso en niños debido a la inexistencia de datos. La dosis diaria total recomendada en adultos, ancianos y adolescentes (11-18 años) es inferior a 5mg/kg. Las dosis en niños (pese a no emplearse para el diagnóstico de insuficiencia hepática en niños) de 2 a 11 años inferior a 2,5 mg/kg y en niños menores de 2 años inferior a 1,25mg/kg. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 5 mg/kg de peso y día. La disolución del colorante debe realizarse con el líquido para inyección que incluye el preparado, ya que al diluir con soluciones salinas o solución de Ringer pueden precipitar; se consigue una solución al 0,5%, es decir, 1 ml de solución contiene 5 mg de colorante puro. Se recomienda que una vez realizada la disolución se utilice en menos de 24 horas. Su almacenamiento no debe realizarse a más de 25°C y debe evitarse la exposición directa de la luz.

Está contraindicado en personas con hipersensibilidad al verde de indocianina, al iodo, en pacientes con hipertiroidismo manifiesto, adenomas tiroideos, autonomías tiroideas focales o difusas. Debido a que estudios realizados in vitro han observado que el verde de Indocianina (ICG), desplaza las sales biliares de sus proteínas transportadoras, no está indicado en neonatos o prematuros que puedan requerir exanguinotransfusión. Se debe utilizar ICG con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Tampoco se debe utilizar en presencia de betabloqueantes.

Los principales efectos secundarios descritos son la aparición de náuseas, urticaria, erupción cutánea y taquicardia. Reacciones anafilactoides como laringoespasma, broncoespasma o hipotensión arterial.

El verde de indocianina puede interaccionar con diferentes fármacos originando múltiples reacciones:

- Disminución de su absorción en muestras de sangre tratadas con heparina y bisulfito sódico, anticonvulsivos, haloperidol, heroína, meperidina, metamizol, metadona, morfina, nitrofurantoína, alcaloides del opio, fenobarbital, fenilbutazona.

- Aumento de su absorción: ciclopropano, probenecid y rifamicina.

- Puede interferir con las pruebas de determinación de hormonas tiroideas.

La dosis letal (LD₅₀) en ratones blancos administrada por vía intraperitoneal es de 650 mg/kg. No hay suficientes datos para determinar su teratogenicidad o fetotoxicidad, aunque experimentos aislados no han evidenciado actividad teratogénica pero, dado que los métodos en animales experimentales no pueden determinar con seguridad si un preparado presenta propiedades teratógenas en el ser humano, se advierte que su aplicación durante el embarazo debe ponderarse de forma crítica. No se sabe si el fármaco se excreta en la leche materna, pero se recomienda precaución.

Tras administrar el verde de indocianina, se une de forma rápida a α_1 lipoproteínas, albúmina y β -lipoproteínas en el plasma, por lo que no permite su extracción por otros tejidos periféricos. Únicamente se elimina por el hígado. No se ha detectado verde de indocianina en orina, líquido cefalorraquídeo, ni atraviesa la placenta. La eliminación en pacientes con una función hepática normal sigue una función exponencial negativa, a los 10 minutos de su administración apenas puede ser detectada en la sangre. Se elimina de forma inalterada por la bilis sin sufrir biotransformación a metabolitos y al no absorberse en el intestino, no realiza ciclo enterohepático. A los 15 minutos de su administración ya puede ser detectada en bilis, alcanzando su concentración máxima a los 90-120 minutos de su administración.

La cantidad y concentración de ICG en el hígado es directamente proporcional a la del plasma. La extracción del verde de indocianina se lleva a cabo en los hepatocitos. Su aclaramiento se produce por dos mecanismos; por una elevada tasa de extracción a través de la membrana plasmática sinusoidal y por transporte citoplasmático de los hepatocitos eliminándose a la bilis, sin conjugación hepática ni ciclo enterohepático. El ICG se comporta según un modelo monocompartimental y tiene una cinética de

eliminación de primer orden, por lo que la velocidad de eliminación del verde de indocianina es directamente proporcional a su concentración¹¹².

El aclaramiento (Cl) hepático depende del flujo sanguíneo hepático, de la tasa de extracción hepática y de la excreción biliar. El flujo sanguíneo hepático resulta de la suma del flujo de la vena porta (1050 mL/min) y de la arteria hepática 300 mL/min). Cuando la tasa de extracción es elevada cercana a 1, el aclaramiento dependería únicamente del flujo hepático y la eliminación del fármaco es independiente de su unión a proteínas. Si la extracción es baja, el flujo sanguíneo apenas influye en el aclaramiento, ya que la concentración del fármaco es muy similar en la vena y en la arteria, por lo que su eliminación depende de su unión a proteínas¹¹³.

Los principales factores que afectan a la eliminación del verde de indocianina son la concentración inicial administrada, el flujo sanguíneo hepático, la unión a proteínas, el aclaramiento intrínseco o capacidad del hígado para eliminar la sustancia, factores biológicos, enfermedades e interacciones con otros fármacos. Tras la inyección del colorante, se debe evitar la infusión rápida de líquidos intravenosos en los siguientes minutos, ya que se diluirá el colorante y el aclaramiento medido sería falsamente alto¹¹⁴.

OBTENCIÓN DEL VERDE DE INDOCIANINA

Se siguen varios pasos para la obtención del verde de indocianina:

1.- Aprobación de la petición de la petición del verde de indocianina por la Comisión de Farmacia. Se adjunta un informe clínico del paciente y un impreso interno del HGU CR (*Anexo I*)

2.- Resolución por farmacia como medicamento extranjero.

3.- Solicitud al Ministerio de Sanidad según lo establecido en el RD 1015/2009 para la regulación de medicamentos extranjeros (*Anexo II*). La solicitud se realiza de forma telemática mediante la aplicación "Gestión de Medicamentos en situaciones

especiales”. Dicha aplicación está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) en la siguiente dirección <https://sinaem4.agemed.es/mse>. Se emplea el usuario y la contraseña del HGUCR.

4.- El servicio de farmacia sigue el manual de usuario para medicamentos en situaciones especiales (Centros Hospitalarios).

5.- El verde de indocianina siempre se emplea según ficha técnica (Anexo III).

MONITOR LIMON

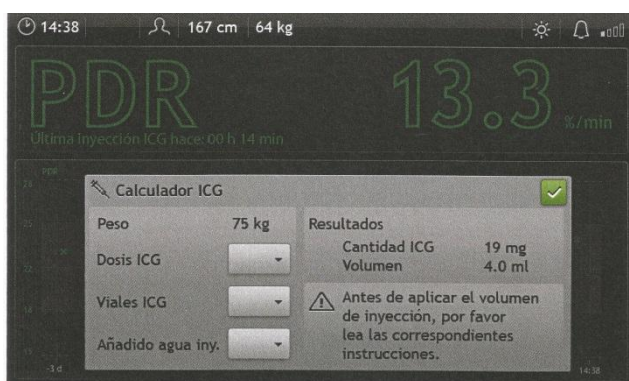


Figura 14. Monitor LiMON

La monitorización no invasiva se lleva a cabo con el monitor LiMON (Pulsion Medical Systems, Germany) que es un dispositivo compuesto por una pinza digital que contiene un sensor óptico y emite

luz infrarroja, un amplificador analógico, un conversor digital

analógico, un ordenador y una impresora. Se administrará ICG, por un acceso venoso y su eliminación es captada por un sensor digital para su transformación en el monitor. El resultado se representará analógicamente y gráficamente (Figura 14). Se utiliza el monitor PiCCO₂® (PC8500) de PULSION, al cual se conecta el módulo de medición no invasiva de la eliminación reutilizable del verde de indocianina (PC51100/PC51200/PC51300 según el tamaño del sensor) (Figura 15).

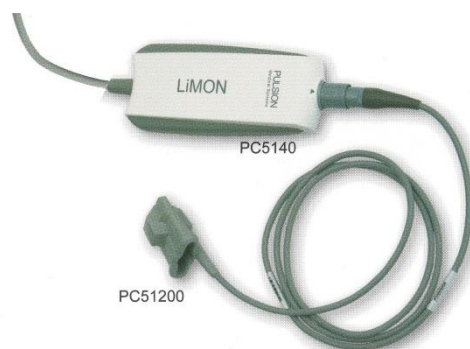


Figura 15. Sensor del LiMON

Los parámetros que pueden ser medidos por el monitor LiMON son:

1.- Velocidad de desaparición del plasma del ICG (ICG-PDR). Cuantifica el porcentaje de verde de indocianina que desaparece del plasma por minuto. El valor se obtiene a los 10 minutos de la administración del verde de indocianina. Su gran ventaja es que la cuantificación no requiere la cantidad total de verde de indocianina en sangre ni su volumen de distribución¹¹⁵ (Tabla 7).

2.- El factor de retención en plasma de ICG extrapolado a 15 minutos (R15). Cuantifica el porcentaje de verde de indocianina que queda retenido en el plasma después de 15 minutos de su inyección (Tabla 7).

3.- El aclaramiento de ICG (CBI) (Clearance Blood Index). Realiza una estimación del flujo hepático y de su aclaramiento. Requiere para su cálculo conocer el gasto cardiaco (medido con el monitor PiCCO₂®) (Tabla 7).

4.- El volumen circulante (BVI) (Circulating Blood Volume). Estima la volemia del paciente. Necesita para su cálculo conocer el gasto cardiaco (medido con el monitor PiCCO₂®) (Tabla 7).

Tabla 7. Valores de Normalidad de los parámetros del monitor LiMON		
Valor	Cálculo	Valor Normal
ICG-PDR	$\ln^2/t_{1/2} \cdot 100$	18-25 %/min
R15	$C_{ICG} 15 \text{ min} / C_{ICG} t_0$	0-10 %
CBI	$BVI \cdot PDR / BSA$	500 -700 ml/min/m ²
BVI	$C_{ICG} \text{ iny}/C_{ICG} t_0 / BSA$	2600-3200 ml/m ²
\ln^2 : logaritmo neperiano al cuadrado, $t_{1/2}$: semivida, $C_{ICG} 15 \text{ min}$: concentración de verde de indocianina a los 15 minutos de su introducción, $C_{ICG} t_0$: concentración de verde de indocianina en el momento de su inyección, BVI: volumen circulante indexado, CBI: índice de aclaramiento de ICG, PDR tasa de desaparición plasmática, BSA: área de superficie corporal.		

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN PLASMÁTICA DEL VERDE DE INDOCIANINA

La tasa de eliminación plasmática (Plasma Disappearance Rate PDR) del verde de indocianina es la velocidad a la que desaparece del plasma por la unidad de tiempo y se expresa en %/min. Para calcular la tasa de eliminación plasmática del verde de

indocianina (ICG-PDR) pueden realizarse métodos directos e indirectos. Los métodos directos son los que se utilizaron clásicamente, y requieren la extracción de muestras sanguíneas; en la actualidad sólo se utilizan en modelos experimentales. Los métodos indirectos, son los más utilizados en la actualidad: pueden ser invasivos (catéter de fibra óptica que se introduce hasta la vena suprahepática¹⁰⁹) y no invasivos (espectrofotometría¹¹⁰).

La medida no invasiva del verde de indocianina se basa en la espectrofotometría de pulso. Las características ondulatorias de las partículas proporcionan un marco de referencia para describir las interacciones entre la radiación electromagnética y la materia. Este es el fundamento de las aplicaciones espectroscópicas. El color rojo se percibe como una radiación electromagnética con una longitud de onda de 700 nm. Longitudes de onda mayor a 700 nm, se encuentran en el espectro del infrarrojo, y no pueden ser captados por el ojo humano. El aclaramiento de ICG puede determinarse a través de la densitometría dicromática en el lóbulo de la oreja o en el dedo.

El principio de la pulsidadensitometría y la determinación de la velocidad de desaparición del plasma de ICG se fundamentan en la pulsioximetría. Esta mide de manera no invasiva la oxigenación sanguínea mediante pletismografía óptica y espectrofotometría de transiluminación, detectando la proporción de oxihemoglobina (HbO₂) y hemoglobina (Hb) en el lecho capilar. Se fundamenta en la ley de Beer-Lambert-Boguer, que se basa en tres premisas. La primera es que la sangre cambia de color según su grado de oxigenación. La segunda es que la HbO₂ y la Hb reducida poseen distintos espectros de absorción de la luz y sus coeficientes de absorción son conocidos. La tercera y última premisa es que la proporción de HbO₂ y de Hb reducida se puede determinar mediante absorción espectrofotométrica. El cambio en la absorción de luz durante las pulsaciones arteriales es la base de la oximetría. La HbO₂ (940 nm) absorbe mayor proporción de luz infrarroja mientras que la Hb reducida (660 nm) absorbe más proporción de luz roja. La radiación procedente de la sangre arterial y venosa atraviesa los tejidos y puede ser captado por el receptor. Podemos diferenciar una parte variable que representa la zona pulsátil arterial y una parte

constante que representa otros componentes. Se calcula la relación de las dos intensidades transmitidas a partir de las partes constantes y variables de las longitudes de onda empleadas¹¹⁶.

Mediante un sensor óptico que emite una longitud de onda próxima al infrarrojo, se monitoriza de forma continua la concentración de ICG después de su administración por vía intravenosa. El pulsodensitómetro es capaz de emitir y recibir luz. Los coeficientes de absorción de extinción de la HbO₂ y de la Hb reducida son casi los mismos a una longitud de onda de 805-890 nm. El pico de absorción de ICG es de 805 nm, siendo insignificante a una longitud de onda de 905 nm. Las ondas de pulso van variando la densidad óptica de las longitudes de onda absorbidas por la sangre y el haz de luz. La proporción entre las variaciones causadas por el pulso y la luz total transmitida en cada una de las longitudes de onda seleccionadas, (805 y 905 nm) depende de la proporción entre la concentración de ICG arterial y la concentración arterial de Hb. De la proporción dada de ambas longitudes de onda, la concentración de Hb y la concentración arterial de ICG, se puede obtener la concentración que persiste en plasma de forma continua y extrapolar posteriormente la velocidad de desaparición de ICG¹¹⁷.

El densitómetro contiene dos fotocélulas, una detecta el colorante y la otra compensa los cambios en el volumen sanguíneo y el contenido de oxígeno.

El espectro de absorción máximo de ICG tanto en sangre como en suero como en plasma es entre 798 y 805 nm, coincidiendo con la longitud de onda de la Hb, lo que hace que en el momento de la medición, desaparezca la saturación de oxígeno por pulsodensitometría infravalorando los valores reales de la misma. Otras sustancias que absorben la luz en las longitudes de onda descritas, pueden interferir en la lectura de la pulsioximetría (metahemoglobina, carboxihemoglobina, azul de metileno).

Cuando el registro no es bueno, en el caso de la disminución de la perfusión periférica o si existe hipotermia, el monitor no es capaz de realizar las mediciones y marca una señal de perfusión deficiente.

Al medir el ICG-PDR por espectrofotometría, se puede obtener una gráfica que represente la eliminación del colorante. A partir de los dos primeros minutos comienza a eliminarse el ICG, y la eliminación es en forma exponencial. La pendiente de eliminación se calcula mediante regresión lineal de un trazado semilogarítmico entre el minuto 2,5 y el minuto 5,5 del tiempo medio de tránsito o promedio de tiempo que tarda la sustancia en repartirse por todo el sistema circulatorio. Posteriormente se hace una extrapolación para calcular la concentración inicial (este último cálculo se puede suprimir asumiendo una concentración inicial del 100%). A partir de su transformación logarítmica, la caída de su concentración se caracteriza por una recta con pendiente negativa que representa un porcentaje de cambio de concentración en el tiempo. La pendiente de la recta es lo que denominamos PDR ($\text{PDR-ICG} = 100 \times k = 100 \times \ln 2 / t^{1/2}$ siendo k la constante de eliminación y $t^{1/2}$ la vida media) (Figura 16). Los valores normales de aclaramiento y de PDR deben ser superiores a 700 ml/min/m^2 y $18\%/min$, respectivamente^{118,119}.

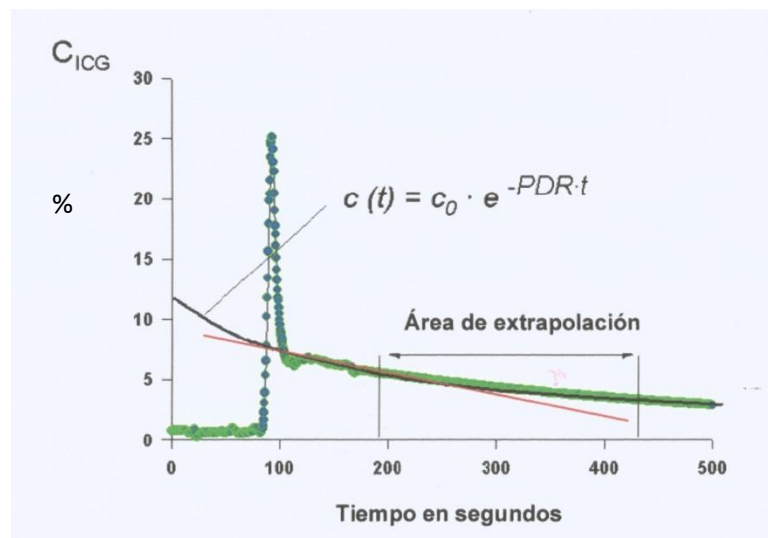


Figura 16. Transformación logarítmica de la caída en la concentración de ICG.

JUSTIFICACION

JUSTIFICACIÓN

La reserva hepática está determinada por las funciones hepáticas desarrolladas por el funcionamiento correcto del parénquima hepático, el sistema reticuloendotelial, las células de Ito, el flujo hepático procedente de las venas hepáticas portales y arterias hepáticas, así como el flujo microvascular de los espacios de Disse. Este conjunto de elementos permitirá la síntesis y degradación de la glucosa y glucógeno, degradación de bilirrubina y proteínas séricas y síntesis de proteínas.

Es de vital importancia conocer, previo a la cirugía resectiva del parénquima hepático, la tolerancia del hígado a la resección, y la capacidad de regeneración y funcionalidad del mismo, pero también lo es detectar, si se produce la insuficiencia hepática en el periodo postoperatorio, de la forma más precoz posible. El enfermo con insuficiencia hepática presentará una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos materiales y humanos.

En la actualidad, se están utilizando diferentes métodos que permiten predecir la insuficiencia hepática en el postoperatorio de la cirugía hepática resectiva, aceptados para uso en nuestra práctica habitual. Sin embargo, existen ciertas lagunas en estos métodos que mediante la utilización del verde de indocianina se podrían solucionar.

En relación a la volumetría hepática mediante TC, ampliamente utilizado, los volúmenes identificados de remanente hepático en ocasiones no se superponen a la funcionalidad del mismo, pues el parénquima puede presentar hallazgos patológicos no descritos como esteatosis, fibrosis o cirrosis, que hacen que un buen porcentaje de volumen hepático residual se comporte funcionalmente como un volumen inferior. Esta situación puede enmascarar la posibilidad de insuficiencia hepática en el postoperatorio, con lo que podríamos realizar resecciones extensas que llevaran al enfermo a una mayor morbilidad no conocida y no deseada.

Puede ocurrir también que en el acto quirúrgico las resecciones realizadas no se correspondan con las previamente planteadas para el cálculo de reserva hepática, por lo que los valores serán diferentes.

La determinación previa a la resección hepática de la desaparición plasmática de verde de indocianina, a pesar de ser un test de gran fiabilidad podría considerarse que no es válida. La realización de esta determinación tras la resección creemos que podría resultar más fiable, y aportar mayor información en relación a la reserva hepática y morbimortalidad postoperatoria del enfermo.

Se han utilizado variables clínicas y analíticas para definir el fracaso hepático postoperatorio como son la presencia de ascitis, encefalopatía, ictericia, tiempo de protrombina prolongado, elevación de los valores de bilirrubina e hipoalbuminemia. Muchas de estos parámetros como los test de laboratorio habituales, sólo reflejan facetas individuales del daño hepático. Los que aparecen en el postoperatorio pueden ser debidos a factores diferentes a la insuficiencia hepática, que podrían ser desencadenados por la anestesia, la existencia de hipertensión portal e incluso la linfadenectomía realizada.

Con el uso de la eliminación plasmática de verde de indocianina, se trata de conocer exactamente, el valor de la función hepática en las condiciones más reales. La prueba se realiza tras la resección hepática, por lo que nos proporciona el valor real del hígado no resecado. Esto nos permite estimar el riesgo de desarrollo de insuficiencia hepática que pueda conducir al fracaso hepático. Las características de la prueba podrían obtener resultados fiables más precoces que el “gold estándar” actual (Criterio 50:50 el 5º día postoperatorio).

HIPOTESIS

HIPÓTESIS

Pensamos que la determinación de la reserva hepática mediante la identificación de la eliminación plasmática de verde de indocianina, en tiempo real, tras la resección parenquimatosa hepática podría orientarnos hacia un conocimiento más exacto y más precoz de la reserva hepática. Los test que se utilizan en la actualidad no son tan eficaces como se pensaba. Esto nos permitiría llevar un mejor control, diagnóstico y tratamiento del enfermo con distintas patologías hepáticas durante su postoperatorio. De la misma forma, esta información evitaría mayor morbimortalidad en el enfermo.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si la velocidad de eliminación plasmática de Verde de Indocianina (ICG-PDR) a las 24h de la cirugía se correlaciona con la existencia de insuficiencia hepática en el 5º día del postoperatorio, tras resección hepática en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si la velocidad de eliminación plasmática de Verde de Indocianina (ICG-PDR) a las 24h de la cirugía se correlaciona con la existencia de insuficiencia hepática en el 3º día del postoperatorio, tras resección hepática.
- Determinar si la velocidad de eliminación plasmática de Verde de Indocianina (ICG-PDR), preoperatoria se correlaciona con la existencia de insuficiencia hepática en el 5º día del postoperatorio, tras resección hepática.
- Determinar la Sensibilidad y Especificidad de la eliminación plasmática de ICG preoperatorio y a las 24h tras resección hepática, en la identificación de existencia de insuficiencia hepática en el 3º y 5º día del postoperatorio.
- Determinar si la velocidad de eliminación plasmática de verde de indocianina (ICG-PDR), a las 24h tras resección parenquimatosa se correlaciona con la mortalidad del enfermo.
- Determinar la correlación de volumetría hepática postoperatoria mediante TC con la existencia de insuficiencia hepática en el 5º día del postoperatorio, tras resección hepática.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio postautorización observacional prospectivo (EPA-SP), según la clasificación de la AEMPS (*Anexo IV*).

SUJETOS DE ESTUDIO

Fueron incluidos en el estudio de forma consecutiva durante un periodo de dos años, aquellos pacientes quirúrgicos programados desde la consulta para cirugía hepática en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital General Universitario de Ciudad Real, que aceptaron ser incluidos en el estudio y firmaron el consentimiento informado que se les proporcionó tras la información dada sobre los objetivos del estudio y sus posibles complicaciones (*Anexo V*).

El estudio fue aprobado por el Comité de ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (*Anexo VI*).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se aplican los siguientes criterios de inclusión;

1.- Pacientes con diagnóstico clínico-radiológico, y en determinados casos histológicos, de neoplasia o enfermedad hepática con indicación quirúrgica.

2.- Pacientes susceptibles de recibir tratamiento quirúrgico hepático en el Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, en la unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

a.-*Neoplasias primarias hepáticas benignas*: Adenoma hepatocelular (dado el riesgo de complicaciones su tratamiento es quirúrgico). Adenoma de los

conductos biliares intrahepáticos. Cistoadenoma de los conductos biliares intrahepáticos. Angiomiolipoma. Hemangioma cavernoso. Hemangioendotelioma infantil. Hiperplasia nodular focal. Hiperplasia nodular regenerativa. Esteatosis focal. Hamartoma. Microhamartomas. Seudotumor inflamatorio. Pseudolipoma.

b.-Neoplasias hepáticas malignas primarias: Hepatocarcinoma. Hepatocarcinoma fibrolamelar. Colangiocarcinoma. Hepatoblastoma. Cistoadenocarcinoma biliar. Angiosarcoma: hemangioendotelioma epiteliode. Sarcoma embrionario. Rabdomiosarcoma.

c.-Metástasis hepáticas: Origen colorrectal, mamario, tumores estromales gatrointestinales, melanoma, ovario, renal, suprarrenal, melanocítico.

d.- Otra patología hepática

3.- Pacientes mayores de edad.

4.- Pacientes que acepten ser incluidos en el estudio tras la información recibida haciendo hincapié en los potenciales riesgos y firmar el consentimiento informado que se les proporciona después de satisfacer todas sus dudas si las hubiere.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Serán excluidos del estudio, toda persona con antecedentes de hipersensibilidad al verde de indocianina, al iodo, pacientes con hipertiroidismo manifiesto, adenomas tiroideos, autonomías tiroideas focales o difusas.

2.- Pacientes menores de edad.

3.- Mujeres embarazadas.

4.- También serán excluidos los pacientes con lesiones hepáticas que son técnicamente imposibles de resear y son descubiertas como nuevo hallazgo durante la intervención quirúrgica y no aparecían en las pruebas de imagen prequirúrgicas.

5.- Como causas de retirada del estudio se contemplan la intolerancia o aparición de efectos adversos al aplicar el verde de indocianina, deseo del paciente o de la familia, o no poder completarse el protocolo de investigación por factores técnicos, mecánicos, humanos o de suministro.

VARIABLES ESTUDIADAS

Variable Dependiente:

- Insuficiencia Hepática

Variables Independientes:

- Datos clínicos y epidemiológicos preoperatorios: Edad. Sexo. Diagnóstico clínico. Diagnóstico histológico. HTA, DM, IRC, Riesgo ASA, Child Pugh.
- Se monitorizará durante la cirugía los diferentes parámetros hemodinámicos con el monitor PiCCO₂[®] (Gasto Cardíaco (IC), Volumen Latido (VSI), Volumen Global de las 4 cámaras al final de la diástole (GEDI), Resistencia Vascular Sistémica (RVS), Agua extravascular pulmonar indexada (ELWI), Índice de Permeabilidad Vascular Pulmonar (PVPI), Variación del Volumen Sistólico (VVS), Variación de Presión de Pulso (VVP), Índice de contractibilidad del Ventrículo Izquierdo (dpmax), Fracción de Eyección Global (GEF)).
- Presión Venosa Central (PVC) intraoperatoria
- La presión arterial sistólica, diastólica y media intraoperatoria.
- Frecuencia cardíaca intraoperatoria
- Estudio volumétrico mediante TC.
- Velocidad de desaparición plasmática de ICG (PDR). Retención plasmática de ICG (R15). Aclaramiento de ICG (CBI). Volumen circulante de ICG (BVI) preoperatoria.

- Hb, HCTO postransección. Coagulación pre y postoperatoria. Volumen sangrado.
- Tº transección. Segmentos hepáticos resecados. Tipo resección (Anatómica/no anatómica). Oclusión vascular (Selectiva, Pringle, exclusión vascular).
- Variables analíticas postoperatorias (REA): PDR, R15, CBI, BVI, Tiempo de protrombina, BbT, GGT, GOT, GPT.
- Variables analíticas el 3º y 5º día postoperatorio: bioquímica (incluida la función hepática: LDH, GOT, GPT, Bilirrubina directa e indirecta, GGT, ALT), estudio de coagulación, hemograma.
- Variables radiológicas postoperatorias: Colangioresonancia magnética (Estenosis, fugas, colecciones, otras).
- Variables clínicas postoperatorias: Complicaciones hepáticas (Fuga biliar, hemorragia, colección infectada colección no infectada, insuficiencia hepática (50-50). Complicaciones generales (Respiratorias, renales, cardiológicas, neurológicas, digestivas). Estancia hospitalaria. Mortalidad.

OBTENCIÓN DE DATOS

Estos se obtendrán en el periodo perioperatorio, recogidos de:

1.- Preoperatorio:

- Informe anestésico preoperatorio del paciente.

2.- Intraoperatorio:

- Variables recogidas específicamente durante el acto quirúrgico por el anestesista, cirujano y enfermera responsables.
- Hoja Intraoperatoria de Anestesia.
- Protocolo Quirúrgico.

3.- Postoperatorio:

- Hoja de recogida de datos del evolutivo del paciente durante su estancia en Reanimación.
- Impresión y descarga directa de los datos de la monitorización PiCCO₂[®], durante la intervención, y el postoperatorio.
- Se completa la información con informes de Anatomía Patológica, analíticos y radiológicos.

PROTOCOLO DE MEDICIÓN DEL VERDE DE INDOCIANINA

Todos los enfermos con diagnóstico de enfermedad hepática con indicación quirúrgica susceptibles de ser intervenidos quirúrgicamente con intención curativa, previa valoración multidisciplinar, seguirán los siguientes pasos:

1ª visita

- El enfermo acudirá a Consulta de Cirugía (Cirugía especializada hepatobiliopancreática), Consulta nº 41, con desarrollo semanal los martes y jueves. El cirujano, miembro del grupo de cirugía hepatobiliopancreática, explicará de forma exhaustiva el procedimiento quirúrgico a realizar, los beneficios y riesgos generales y específicos del procedimiento así como los riesgos personalizados, según protocolo de actuación. Se dará el consentimiento informado para resección hepática admitido por la AEC (Asociación Española de cirujanos).
- Si el enfermo acepta: Se incluirá en lista de espera de programación quirúrgica. Previamente se ha realizado valoración de reserva hepática, clínico (Child-Pugh) y radiológica con el uso de TC trifásico estimando el parénquima hepático residual en relación a la resección hepática planteada. Para hígados con

esteatosis o hepatitis crónica el volumen estimado preoperatorio deberá ser igual o mayor a 40%. Se valora la necesidad de embolización portal.

- El cirujano explicará además las características del uso de verde de indocianina, beneficios, riesgos específicos y generales. El paciente recibirá un consentimiento informado para ser incluido en el estudio.

2ª visita

- El enfermo acudirá a Consulta de Anestesia (Consulta nº 53) para estudio preoperatorio antes de transcurridos 15 días desde la consulta de cirugía. En la consulta se realiza una anamnesis, una valoración dirigida de la historia clínica que va a determinar la toma de decisiones posteriores en cuanto a la necesidad de pruebas complementarias, interconsultas y cuidados perioperatorios concretos. Primero se realiza la historia clínica del paciente, determinando los antecedentes personales y familiares del mismo. Debemos conocer la enfermedad actual del paciente, el problema quirúrgico existente ya que el manejo anestésico depende del tipo de cirugía y la patología a tratar. También debemos conocer la historia quirúrgica y anestésica previa del paciente, indagando sobre reacciones adversas a fármacos anestésicos, posibles transfusiones en intervenciones anteriores, tendencia a náuseas y vómitos en el periodo postoperatorio o posible dificultad en intubación o ventilación en cirugías previas. Se examina la historia clínica previa del paciente y la medicación que toma, pues algunos fármacos van a tener que ser modificados. Por último debemos preguntar por los hábitos sociales (alcohol, tabaco o drogas).
- Se debe realizar un examen físico del paciente que debe incluir el peso y la talla, tensión arterial, saturación de oxígeno y valoración de la vía aérea. Siguiendo las recomendaciones de la ASA, será obligatoria la exploración específica de la vía aérea en la consulta de preanestesia para evitar y prevenir posibles problemas relacionados con la misma. La identificación de la vía aérea difícil es importante para garantizar el manejo de una situación que puede ser

complicada y aumentar la seguridad del paciente. Nuestro objetivo desde la consulta preanestésica es el empleo de un estudio protocolizado que permita una evaluación sensible de la vía aérea y tomar las medidas adecuadas. Para valorar correctamente la vía aérea debemos tener en cuenta antecedentes de dificultad en el manejo previo de la misma, enfermedades asociadas a la vía aérea (patología del mediastino, patología cervical, macroglosia, patología mandibular o hipertrofia de la amígdala lingual). Se valoran los parámetros antropométricos predictivos de ventilación difícil, test de Mallampati-Samsoon, distancia interdental subluxación mandibular, capacidad de extensión cervical y distancia tiromentoniana.

- Si es preciso se realizarán interconsultas a otros especialistas. Su objetivo es obtener el consejo de otros especialistas para el beneficio terapéutico del paciente de cara a la intervención.
- El paciente desea un bienestar durante todo el procedimiento y quiere conocer los peligros asociados al conjunto de la intervención y aunque generalmente se temen más los riesgos derivados de la anestesia, hay que explicarle que las complicaciones pueden derivarse de: la anestesia y medidas técnicas asociadas a la misma (punciones o intubación), el estado general del paciente, enfermedades previas y su interacción con la anestesia y la cirugía. Actualmente la anestesia es una práctica médica segura y la muerte por anestesia es excepcional, sobre todo en pacientes sanos. El riesgo anestésico-quirúrgico es la posibilidad de que se produzcan complicaciones graves, especialmente la muerte, en el período perioperatorio. El factor principal que determina el riesgo anestésico-quirúrgico es el estado previo del paciente.
 - Riesgo ASA I: Paciente sano
 - Riesgo ASA II: Enfermedad sistémica leve. Sin limitación funcional.
 - Riesgo ASA III: Enfermedad sistémica grave. Con limitación funcional.
 - Riesgo ASA IV: Cualquier enfermedad sistémica grave que constituya una amenaza para la vida del paciente.

- Riesgo ASA IV: Paciente moribundo, sin una esperanza de vida más de 24 horas con o sin operación.
 - Riesgo ASA E: Cualquier estado de salud con una cirugía de emergencia.
- Se entregará el documento de consentimiento informado al paciente que será necesario para “cada una” de las actuaciones referidas, no cabe por tanto un documento común para la anestesia y cirugía. El anestesiólogo que realiza la visita preoperatoria tiene que informar al paciente y/o a sus familiares de las características y naturaleza del acto anestésico, de la necesidad clínica del mismo, de las posibles alternativas, del riesgo de complicaciones (preferentemente en términos clínico-estadísticos), de las medidas de tratamiento de las mismas y de la disponibilidad de medios de control durante la anestesia y el postoperatorio. Además se informará del facultativo que practicará la anestesia.

La información ha de ser comprensible para el paciente, verificando que es consciente del riesgo potencial de todo acto anestésico así como de las posibilidades de tratamiento de las complicaciones. Aunque en términos reales el riesgo pueda parecer remoto, nunca se ha de dar la impresión de que el acto anestésico es una actividad rutinaria o inofensiva.

Excepcionalmente se proporcionan todos estos datos informativos a un familiar responsable ya que el paciente puede no ser receptivo a la información.

La decisión clínica que se adopte y la explicación facilitada quedarán reflejadas en el documento de “Consentimiento informado” o “Autorización para la anestesia”. Para la pertinente constancia médico legal de la información facilitada es aconsejable que todo quede registrado en dicho documento, propio y específico de autorización, que debe ser firmado por el paciente o por el familiar responsable, además de por el anestesista que facilita la información. El paciente firma el documento de consentimiento informado, consiente libremente y sin coacción a ser objeto de un procedimiento sobre el cual ha recibido la información adecuada.

- Se insiste sobre las características del uso de verde de indocianina, beneficios, riesgos específicos y generales.

3ª visita

- Inclusión en vía clínica para la resección hepática.

Día previo a la intervención quirúrgica

- Ingreso veinticuatro horas antes de la intervención quirúrgica y adjudicación de habitación.
- Profilaxis tromboembólica según protocolo.
- Rasurado quirúrgico, lavado y acceso venoso periférico ocho horas antes de la intervención.
- Reserva de cuatro unidades de hematíes y dos unidades de plasma fresco.
- Verificación de los consentimientos informados para anestesia, cirugía y la inclusión en el estudio.
- Profilaxis antibiótica según protocolo.
- Sondaje vesical la noche anterior a la cirugía.
- Dieta absoluta ocho horas antes de intervención quirúrgica.

Intraoperatorio

- “*Checklist*” preoperatorio (*Anexo VII*) según protocolo, realizado por los miembros del grupo (puesta en común por un cirujano y un anestesista, incluidos en el proyecto a desarrollar y partícipes del acto quirúrgico).
- Antes de pasar al paciente al quirófano se realiza premedicación ansiolítica.
- Monitorización del paciente según protocolo de la SEDAR (Pulsioximetría, ECG, Capnografía, Tensión arterial no invasiva, Temperatura...)

- Inducción de la anestesia con propofol, fentanilo y cisatracurio, intubación orotraqueal según procedimiento estándar. Mantenimiento de anestesia general balanceada con sevofluorane CAM 2 y suplementos de fentanilo y cisatracurio según necesidades del paciente y desarrollo de la cirugía. Con el paciente dormido e intubado se procede a la canalización de vía venosa central con catéter de tres luces y tamaño 7 French. Canalización de vía arterial femoral con catéter PiCCO®.
- Control de la reserva hepática preoperatorio (previo a resección hepática) mediante la determinación de la velocidad de desaparición del plasma de verde de indocianina, ICG-PDR y R15.

Se prepara la inyección de verde de indocianina. El monitor posee una calculadora que evalúa la cantidad y dilución correcta de ICG en función del peso y altura del paciente, dosis, y concentración de los viales. Se debe comprobar la señal de SpO₂, y se inicia la medición. El monitor inicia la calibración que dura aproximadamente un minuto y pide que se realice la inyección. Se muestra el mensaje de curva detectada y comienza a realizar la medición. Una vez finalizada ésta el resultado se muestra en una tabla. Para la valoración del flujo hepático y la función hepática se mide la concentración plasmática de ICG en plasma en el momento de su inyección y tras pasados 15 minutos por espectrofotometría. La tasa de desaparición inicial de ICG es de 20-26 %/min después de administrar una dosis de 0,5 mg/kg en el individuo sano, dependiendo de su eliminación del flujo sanguíneo. Se puede considerar valores en el rango de la normalidad un valor por encima del 18 %/min (700 ml/min/m²) (Valores normales 18%-25%/min) y R15 0-10% en adultos.

- Tras linfadenectomía del hilio hepático en neoplasias malignas, se procederá a exclusión vascular selectiva con abordaje hiliar. La maniobra de Pringle y exclusión vascular total sólo se realizarán en condiciones de necesidad.
- Se mantendrá una restricción líquida desde el comienzo de la intervención (1 ml/kg/hora) para evitar posibles complicaciones como encharcamiento

pulmonar, ascitis, aumento de riesgo de dehiscencia de suturas o de transfusión de hemoderivados. Esto es debido a que durante la cirugía, se produce un aumento de la permeabilidad vascular secundario a la respuesta inflamatoria que provoca que el exceso de líquido no permanezca en los vasos y se acumule en el espacio extravascular. Se realizarán termodiluciones transpulmonares en diferentes momentos de la cirugía:

1. Inicio de la cirugía
2. Comienzo de la hepatectomía
3. Maniobras de pinzamiento
4. Tras retirada de pinzamiento
5. Finalización de la hepatectomía.
6. Cuando el procedimiento lo requiera por cambios importantes hemodinámicos (sangrado importante o síndrome de reperfusión), para control del GEDI (Volumen global al final de la diástole).

La PVC, la presión arterial sistólica, diastólica y media, así como la frecuencia cardíaca (FC) quedarán registradas igualmente en cada uno de estos momentos. Se realiza control de la restricción hídrica mediante GEDI (Volumen global al final de la diástole), la terapia se dirigirá para mantener un GEDI < 650. Tras la finalización de la resección hepática se intentará conseguir la normovolemia del paciente administrando 1000 ml de cristaloides y 500 ml de coloides.

- Control hemograma y coagulación al inicio y final de la resección hepática.
- Control del volumen de sangrado.
- Control del tiempo quirúrgico.
- Identificación de los datos del procedimiento quirúrgico (Número de lesiones resecadas, unidades de hematíes transfundidos, segmentos hepáticos resecados, tipo de resección, tipo de exclusión vascular, existencia de enfermedad extrahepática).

- La extubación del paciente se realiza en el postoperatorio inmediato.

Postoperatorio inmediato

- Monitorización hemodinámica en Reanimación: PVC, Tensión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, diuresis horaria, glucemias/4 horas, parámetros PiCCO₂® a la llegada a reanimación y cada 8 horas hasta el alta a planta de hospitalización.
- Control de la reserva hepática tras resección parenquimatosa hepática a las 24h con monitor LIMON®, con idéntica metodología al control previo a la transección hepática.
- Soporte ventilatorio si es preciso (Respirador Evita 4™ o Servo I™), según modalidad conveniente hasta extubación, con sedo-analgesia oportuna (propofol, remifentanilo, cloruro mórfico).
- Tratamiento tromboembólico según protocolo.
- Analgesia según proceda: AINES y/o cloruro mórfico, etc.
- Protección gástrica: pantoprazol.
- Estabilización hemodinámica si es precisa mediante el uso de drogas vasoactivas.
- Hemograma, coagulación, bioquímica (incluida la función hepática: LDH, GOT, GPT, Bilirrubina directa e indirecta, GGT, ALT).
- Control radiológico torácico/24hrs.
- Registro de complicaciones.

Postoperatorio >24hrs

- Si existe estabilidad hemodinámica, se realiza movilización a sillón y fisioterapia respiratoria.

- Monitorización de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, PVC, temperatura cada 8 horas, glucemias cada 4/6 horas.
- Retirar sonda nasogástrica y sondaje vesical.
- Control radiológico torácico a las 24 y 48 horas.
- Hemograma, coagulación, bioquímica (incluida la función hepática: LDH, GOT, GPT, Bilirrubina directa/indirecta, GGT, ALT,) al 5º día postoperatorio.
- Bilirrubina Total y tiempo de protrombina al 3^{er} y 5º día del postoperatorio.
- Inicio de alimentación oral, o bien enteral tras inicio de peristaltismo.
- Drenaje de redones situados en lecho hepático y subfrénico derecho hasta débito de 30-50 cc.
- En el 7º día postoperatorio se analizarán: bioquímica (incluida la función hepática: LDH, GOT, GPT, Bilirrubina directa e indirecta, GGT, ALT), estudio de coagulación, hemograma.
- El día del alta hospitalaria se realizará recogida de datos que incluya complicaciones postoperatorias y hallazgos histológicos.
- Volumetría mediante TC de hígado residual. Será realizado por dos radiólogos con experiencia incluidos en nuestro grupo de estudio de tratamiento multidisciplinar de patología hepatobiliopancreática. Para ello se realizará TC multidetector abdominal con cortes de 5mm con un TAC Philips Brilliance CT 40 canales. El volumen hepático total previo a la cirugía, el volumen tumoral resecado, y el remanente hepático son dibujados usando límites anatómicos como son los valores portales y hepáticos. Mediante el software integrado al TC, Extended Brilliance Workspace versión 3.5.0.2254 19-Aug-2007 (Philips medical Systems, Nederland B.V.) se realizará el cálculo y la reconstrucción en 3D de los volúmenes antes mencionados (*Figura 17*).

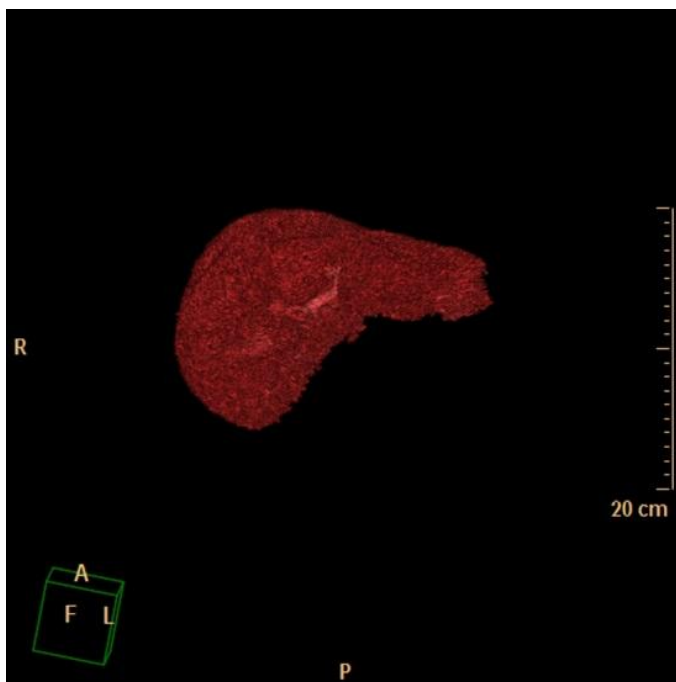


Figura 17. Reconstrucción 3D mediante el software Extended Brilliance Workspace (Philips medical Systems, Nederland B.V.) Paciente de 60 años del HGU CR tras ser sometido a resección hepática.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa informático EPIDAT®. Se ha aceptado que el riesgo de cometer un error tipo I (α) es del 5% y que el riesgo de cometer un error β es del 20%, en un contraste bilateral y con una proporción prevista de pérdidas de seguimiento del 0,1. Es necesario una N=45.

Con los datos se genera una base de datos en Excel. Para el análisis estadístico se utiliza el programa informático SPSS 15.0® (Statistical Package for the Social Sciences), que nos permite analizar las diferentes variables a estudio.

Se realiza una estadística descriptiva de las variables cuantitativas para comprobar que los valores mínimos y máximos se encuentran en rango adecuado. Así mismo se obtienen las distribuciones en frecuencias de las variables cualitativas, se comprueba que no haya datos que falten y en las tablas de contingencia de las variables cualitativas con la variable dependiente, que no haya frecuencias iguales a cero. Los datos se expresan de la siguiente manera; las variables cualitativas en

frecuencias; y las variables continuas en media, mediana, percentil 25, 50, 75 y desviación estándar.

Se realizan correlaciones (Pearson) entre PDR pre y posthepatectomía, volumetría y los parámetros clásicos de insuficiencia hepática postoperatoria (bilirrubina y actividad de protrombina). Se realiza un análisis univariante y multivariante (regresión logística) para establecer qué variables pueden ser factor de riesgo para desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria.

En el análisis estadístico hemos considerado $p < 0,05$ para rechazar la hipótesis nula, deduciéndose que la diferencia observada es significativa con una probabilidad de error menor del 5% (error tipo I).

Se realiza análisis de curvas ROC (receiver operating characteristic) para establecer el punto más óptimo que marque el umbral para la discriminación de insuficiencia hepática (Curvas ROC de PDR pre y posthepatectomía, bilirrubina al tercer día y quinto día, actividad de protombina al tercer y quinto día, volumetría) con la mayor sensibilidad y especificidad posible.

Para la determinación de las diferencias entre las medias muestrales de los distintos valores (PDR pre, PDR post, Volumetría...) se realiza el test de la T de Student.

Se calcula el coeficiente de determinación R^2 , para predecir futuros resultados y estimar la proporción de variación de resultados que puede explicarse por el modelo.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa informático SPSS 15.0® (Statistical Package for the Social Sciences).

RESULTADOS

RESULTADOS

Los resultados que se exponen a continuación, corresponden a 44 pacientes del Hospital General Universitario de Ciudad Real, incluidos en la lista de espera quirúrgica del Servicio de Cirugía Hepatobiliar de dicho hospital que aceptan ser incluidos en el estudio.

Los pacientes son incluidos de forma prospectiva y consecutiva en el estudio. El rango de edad de la población incluida es de 27 a 82 años ($60,75 \pm 13,599$ años) (*Tabla 8*). En cuanto al sexo la población a estudio estaba formada por 24 varones (54,5%) y 20 mujeres (44,5%). El peso, oscilaba entre 56 y 174 Kilogramos (Kg) ($80,62 \pm 23,62$ Kg) y la altura entre 1,50 y 1,80 metros ($1,65 \pm 0,072$ metros) (*Tabla 8*).

Tabla 8. Valores demográficos de los pacientes (N=44).

	Media	Desviación Típica
Edad (Años)	60,75	$\pm 13,599$
Peso (Kg)	80,6207	$\pm 23,61660$
Altura (Metros)	1,6559	$\pm ,07258$

En las variables analíticas preoperatorias, podemos destacar: la hemoglobina en el preoperatorio oscilaba entre 10,10 y 16,9 g/dl ($12,74 \pm 1,66$ g/dl), con un hematocrito (HCTO) entre 30,8 y 48,6% ($37,87 \pm 4,75\%$). Los valores de creatinina (Cr) y Urea se encontraban entre 0,4 y 2,4 mg/dl ($0,89 \pm 0,37$ mg/dl) para creatinina y 8 y 48 mg/dl ($36,09 \pm 14,21$ mg/dl) para la urea. (*Tabla 9*). Los pacientes presentaron un PDR preoperatorio entre 5,2 y 46,4 %/min ($21,17 \pm 7,05$ %/min) y un R15 preoperatorio entre 0,1 y 41 %/min ($7,04 \pm 8,61$ %/min) (*Tabla 10*). Existía presencia de insuficiencia hepática preoperatoria en 5 pacientes (11,4%), no existiendo la misma en 39 (88,6%) (*Tabla 10*).

Tabla 9. Descriptivo de valores analíticos y de función hepática preoperatorios (N=44).

	Media	Desviación Típica
Hemoglobina (g/dl)	12,7409	± 1,65618
HCTO (%)	37,8682	± 4,74816
Creatinina (mg/dl)	0,8905	± 0,37130
Urea (mg/dl)	36,0909	± 14,20746
PDR pre (%/min)	21,1690	± 7,05527
R15 pre (%)	7,0396	± 8,60916

Tabla 10. Tabla de frecuencias de la insuficiencia hepática preoperatoria

	Frecuencia	Porcentaje Válido
Insuficiencia Hepática pre	N=5	11,4 %
No Insuf Hepática Pre	N=39	88,6 %

Diez de las intervenciones se realizaron por laparoscopia (22,7%) y 34 se realizaron por laparotomía (77,3%) (Tabla 11). Durante las diferentes intervenciones se produjo un **sangrado intraoperatorio** que varió entre 25 y 5000 centímetros cúbicos (cc) ($403,1 \pm 810,12$) (Tabla 12). La distribución del **número de segmentos hepáticos** resecados fue la siguiente; no se resecó ningún segmento en dos pacientes (4,5%), un segmento en cinco pacientes (11,4%), dos segmentos en quince pacientes (34,1%), tres segmentos en trece pacientes (29,5%), cuatro segmentos en seis pacientes (13,6%), cinco segmentos en dos pacientes (4,5%) y seis segmentos en un paciente (2,3%) (Figura 18). En cinco intervenciones (11,4%) fue necesario realizar **drenaje de colección** mientras que en las otras 39 (88,6%) no lo fue (Tabla 13). Revisando el **número de lesiones** (metástasis o implantaciones) que se encontraron durante la cirugía, en 28 casos (70%) había una lesión única, 8 pacientes (20%) presentaban dos lesiones, un paciente (2,5%) cuatro lesiones, un paciente (2,5%) cinco lesiones, un paciente (2,5%) ocho lesiones y en un paciente (2,5%) se encontraron quince lesiones (Figura 19). Durante la cirugía se detectó la presencia de enfermedad extrahepática en 6 pacientes (14%) y no se encontró en 37 pacientes (86%) (Tabla 14). Hubo **fuga biliar**

en 4 pacientes (9,1%) y no la hubo en 40 pacientes (90,9%) (Tabla 15). Según la disposición de las lesiones, se considera que existía afectación unilobar en 30 pacientes (67,4%) y afectación bilobar en 14 (32,6%) (Figura 20).

Tabla 11. Tabla de frecuencias de procedimientos laparoscópicos

	Frecuencia	Porcentaje Válido
Laparoscopia	N=10	22,7 %
Laparotomía	N=34	77,3 %

Tabla 12. Descripción del sangrado intraoperatorio (N=44).

	Media	Desviación Típica
Sangrado Intraop (ml)	403,1026	± 810,12045

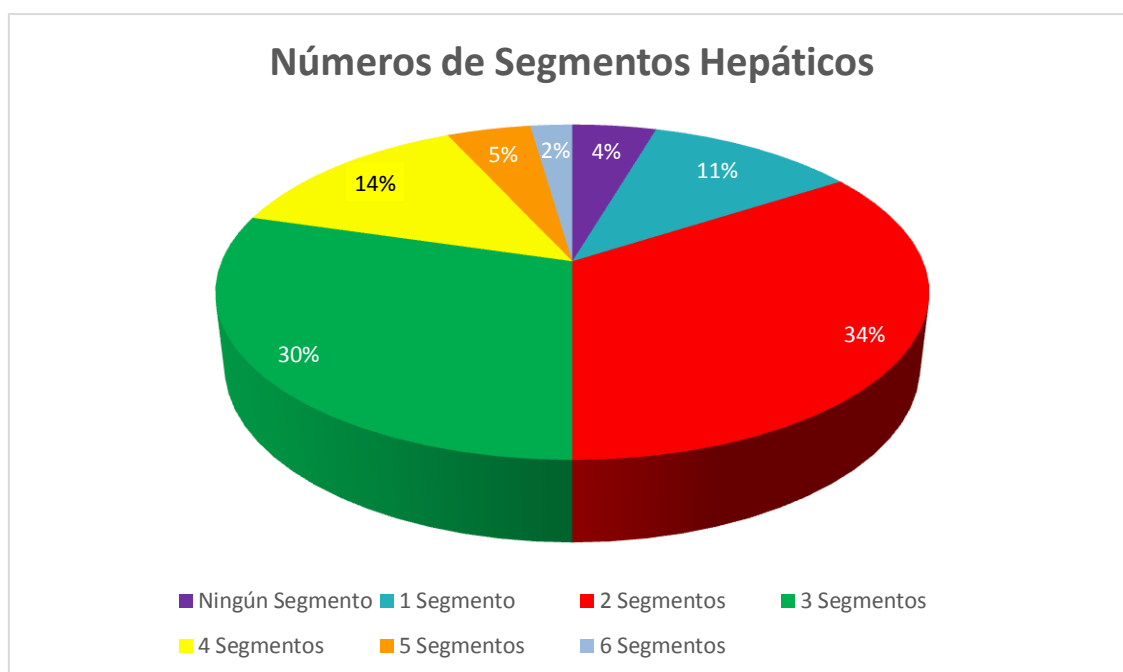


Figura 18. Distribución del porcentaje del número de segmentos hepáticos resecados (N=44)

Tabla 13. Tabla de frecuencias del drenaje de colección

	Frecuencia	Porcentaje Válido
Drenaje de Colección Sí	N=5	11,4 %
Drenaje de Colección No	N=39	88,6 %

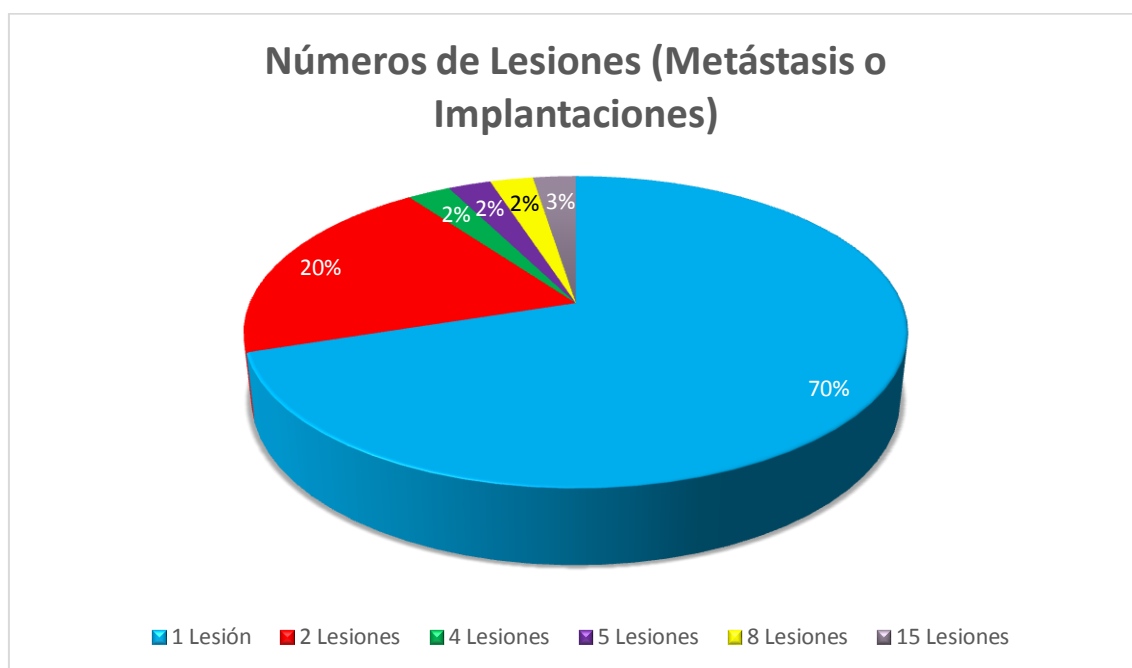


Figura 19. Distribución del porcentaje del número de lesiones (Metástasis o implantaciones) halladas durante la intervención. (N=44)

Tabla 14. Tabla de frecuencias de la presencia de enfermedad extrahepática

	Frecuencia	Porcentaje Válido
Enfermedad Extrahepática Sí	N=6	14 %
Enfermedad Extrahepática No	N=37	86 %

Tabla 15. Tabla de frecuencias de Fuga biliar

	Frecuencia	Porcentaje Válido
Fuga Biliar Sí	N=4	9,1 %
Fuga Biliar No	N=40	90,9 %

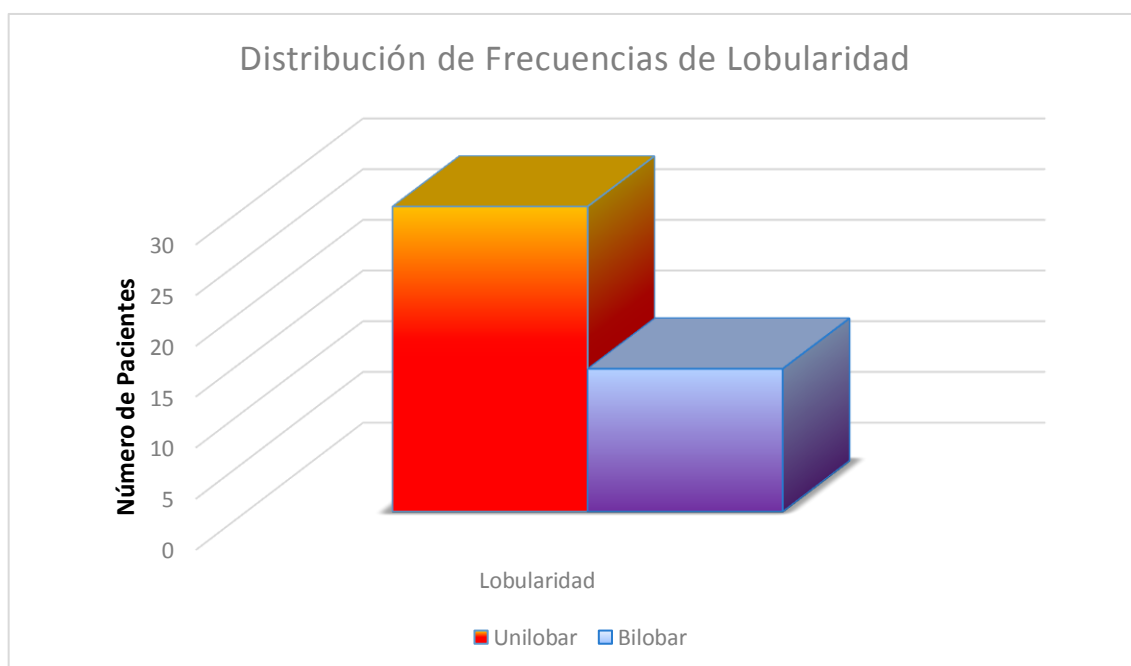


Figura 20. Distribución de frecuencias de lobularidad. (N=44)

La **histología** dada en el estudio anatómo-patológico tras la cirugía se distribuye de la siguiente manera: el 52,3% (n=23) de los pacientes sufría una metástasis hepática colorrectal, un 11,4% (n=5) metástasis no endocrinas, el 9,1% (n=4) colangiocarcinoma, el 6,8% (n=3) hepatocarcinoma, un 6,8% (n=3) cáncer de vesícula, el 4,5% (n=2) adenoma, el 2,3% (n=1) padecía de Hiperplasia nodular focal, el 2,3% (n=1) quiste hepático simple y el 4,5% (n=2) otro tipo de patología. (Figura 21). El 93,2 % de los pacientes (N= 41) presentaron bordes libres en la anatomía patológica, mientras que el 6,8 % (N= 3) presentaron márgenes afectados. (Figura 22).

En el **postoperatorio**, los pacientes presentaron una estancia entre 3 y 72 días ($14,51 \pm 13,49$ días). Presentaron una hemoglobina entre 8,2 y 15,3 g/dl ($11,29 \pm 1,43$ g/dl) y un hematocrito entre 20,8 y 46 % ($34,04 \pm 5,06$ %). El PDR postoperatorio se mantuvo entre 2,9 y 29,8 %/min ($17,75 \pm 7,41$ %/min) y un R15 postoperatorio entre 1,4 y 74,7 % ($13,5 \pm 17,63$ %). Las volumetrías postoperatorias presentaron valores entre 315 y 2151 cc ($1024,54 \pm 447,28$ cc). Los valores analíticos al tercer día del

postoperatorio fueron; Bilirrubina (BT) entre 0,2 y 9 mg/dl ($2,19 \pm 2,15$ mg/dl) y Tiempo de Protrombina (TP) entre 11,9 y 25 segundos ($14,81 \pm 3,05$ segundos). Al quinto día del postoperatorio se encontraron; Bilirrubina entre 0,3 y 11,9 mg/dl ($2,1 \pm 2,84$ mg/dl), el Tiempo de Protrombina entre 9,9 y 27,84 segundos ($13,41 \pm 3,86$ segundos) GOT (Transaminasa glutámico oxalacética) entre 12 y 5124 UI/l ($198,54 \pm 833,55$ UI/l) y GPT (Transaminasa glutámico pirúvica) entre 13 y 1426 UI/l ($165,24 \pm 228,77$ UI/l) (Tabla 16).

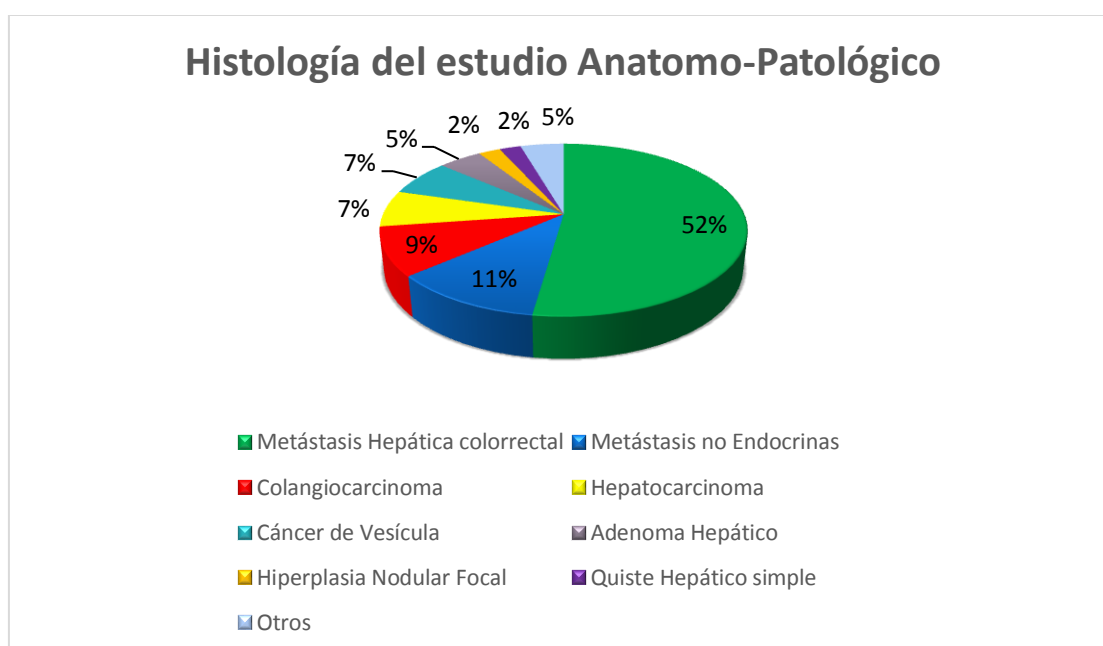


Figura 21. Distribución de frecuencias en porcentaje de la histología anatómo-patológica. (N=44)

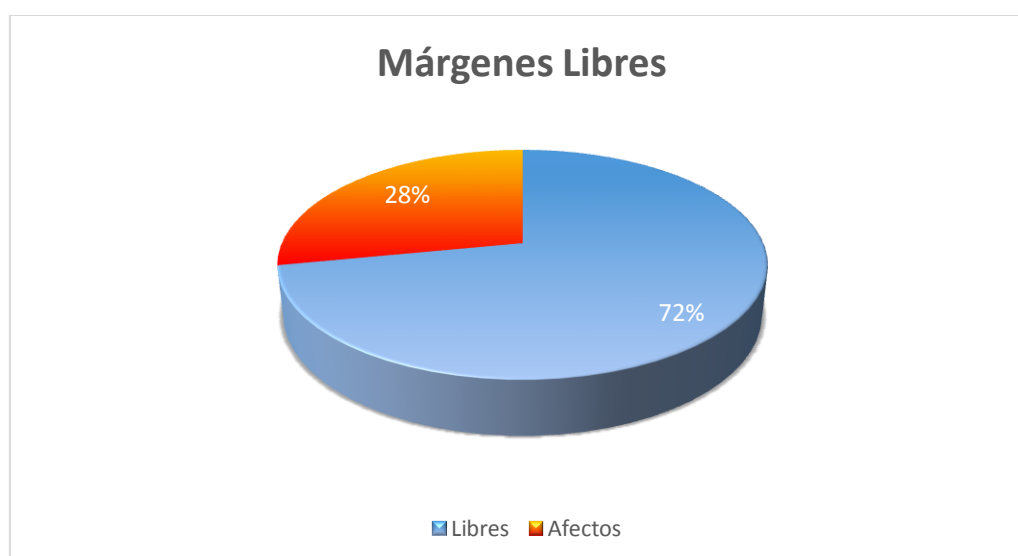


Figura 22. Distribución de frecuencias en porcentaje de los márgenes libres en anatomía patológica. (N=44)

Tabla 16. Tabla de frecuencias de valores postoperatorios (N=44).

	Media	Desviación Típica
Estancia (Días)	14,51	± 13,493
Hemoglobina (gr/dl)	11,2930	± 1,43401
HCTO (%)	34,0395	± 5,06304
PDR post (%/min)	17,7525	± 7,41098
R15 post (%)	13,4978	± 17,63281
Volumetría (cc)	1024,5412	± 447,27878
BT 3 día PO (mg/dl)	2,1925	± 2,15078
TP 3 día PO (seg)	14,8110	± 3,05561
BT 5 día PO (mg/dl)	2,1	± 2,83736
TP 5 día PO (seg)	13,4094	± 3,85757
GOT 5 día PO (UI/l)	198,5405	± 833,55156
GPT 5 día PO (UI/l)	165,2432	± 228,76788

Valorando la **mortalidad** vemos que 36 pacientes (81,8%) sobrevivieron a los seis meses (*Tabla 17*). En cuanto a las **complicaciones postoperatorias** presentaron fracaso renal diez pacientes (22,7%), siete pacientes (15,9%) presentaron cardiopatía, catorce pacientes (31,8%) desarrollaron insuficiencia respiratoria, seis pacientes (13,6%) presentaron un cuadro de sepsis, en dos pacientes (4,54%) se observa fallo hepático en el quinto día postoperatorio y dos pacientes (4,7%) sufrieron una recidiva (*Figura 23*).

Tabla 17. Supervivencia a los seis meses

	Frecuencia	Porcentaje Válido
Supervivencia a seis meses	N=36	81,8 %
Mortalidad a seis meses	N=8	18,2 %

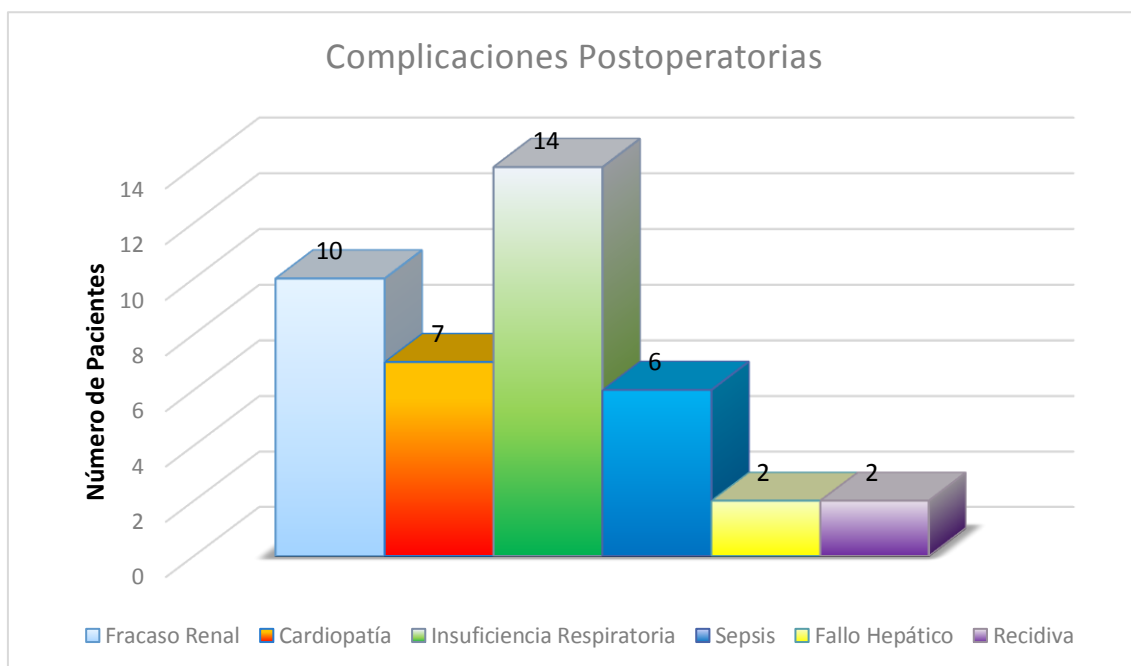


Figura 23. Complicaciones postoperatorias en números absolutos. (N=44)

En la Figura 24 se representa mediante diagrama de cajas las comparativas entre el PDR en el preoperatorio y el PDR en el primer día del postoperatorio tras la resección hepática. En él representamos los cuartiles Q1 y Q3 que corresponden con el percentil 25 y percentil 75 respectivamente, la Q2 que representa el percentil 50. Nos proporciona una visión general de la simetría de la distribución de los datos y se valora la presencia de valores atípicos. Al no encontrarse la mediana, en el centro del rectángulo, podemos deducir que la distribución no es simétrica.

Aplicando curvas ROC y el Área bajo la curva (AUC) para la evaluación de los distintos test como predictores de fallo hepático, se obtuvieron datos favorables (atendiendo a la sensibilidad y especificidad para predecirlo) en relación a la Bilirrubina (AUC=0,922) y Tiempo de Protrombina (AUC=1) al quinto día del postoperatorio (Figura 25), para el PDR postoperatorio (AUC=0,906) (Figura 26), volumetría (AUC=1) y GOT al quinto día del postoperatorio (AUC=0,857) (Figura 27), no así para el PDR preoperatorio (AUC=0,667) (Figura 26) y GPT al quinto día del postoperatorio (AUC=0,6) (Figura 25).

Se calcula el punto de corte más sensible y específico en los distintos test. El valor con mayor sensibilidad y especificidad para el PDR postoperatorio es 7,8 %/min (Sensibilidad 87%, Especificidad 50%). Para el PDR preoperatorio el valor más sensible y específico es 13,8 %/min (Sensibilidad 87% y Especificidad 50%). Para la volumetría 342,5 cc es el valor más sensible y específico (Sensibilidad 80%, Especificidad 50%).

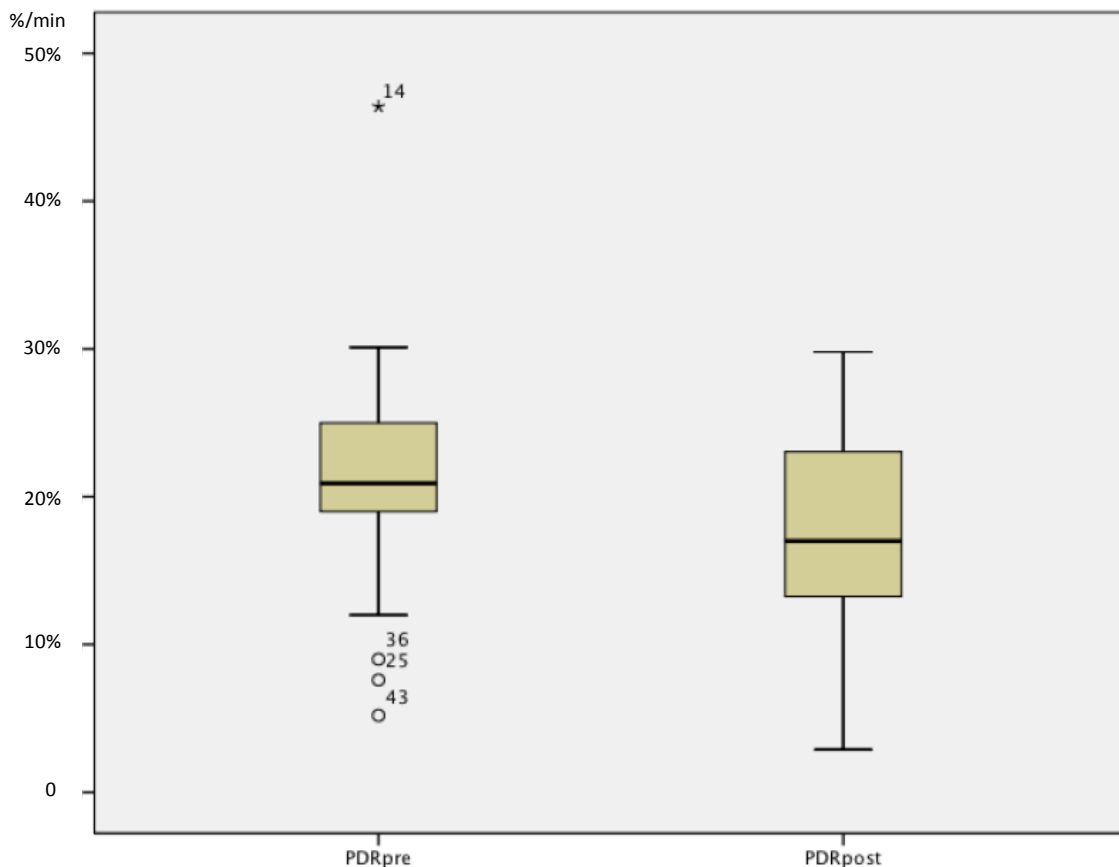


Figura 24. Diagrama de cajas que representa el PDR (Tasa de eliminación plasmática) pre y postoperatorio en porcentajes (N=44).

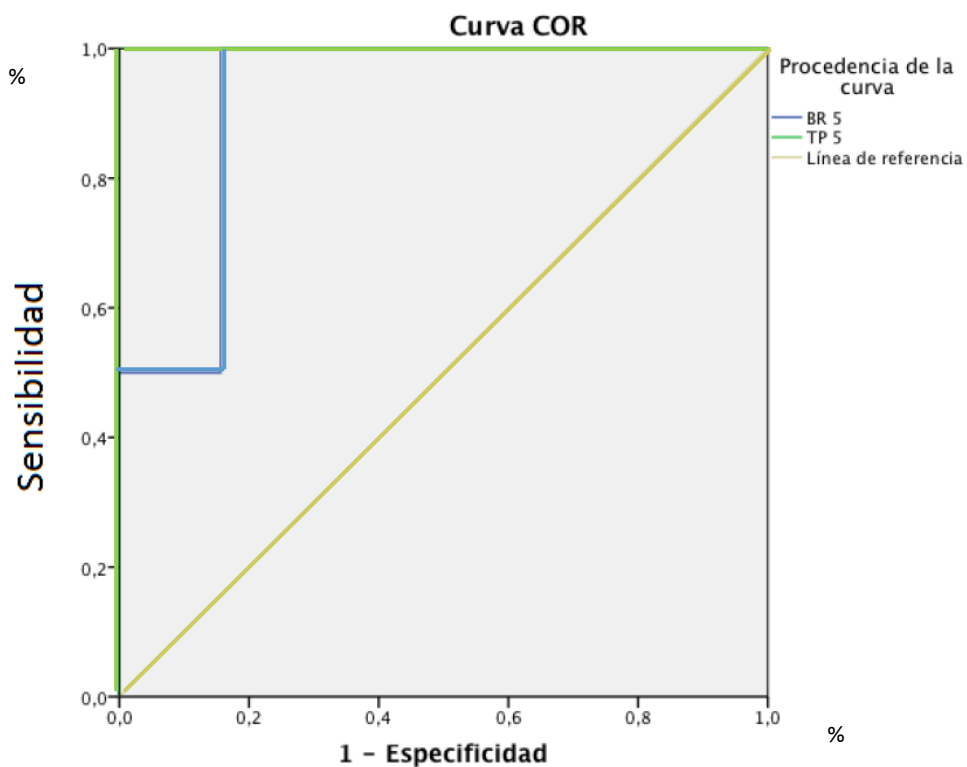


Figura 25. Curva ROC para Bilirrubina y Tiempo de Protrombina al Quinto día del Postoperatorio (Gold Estándar) (N=44).

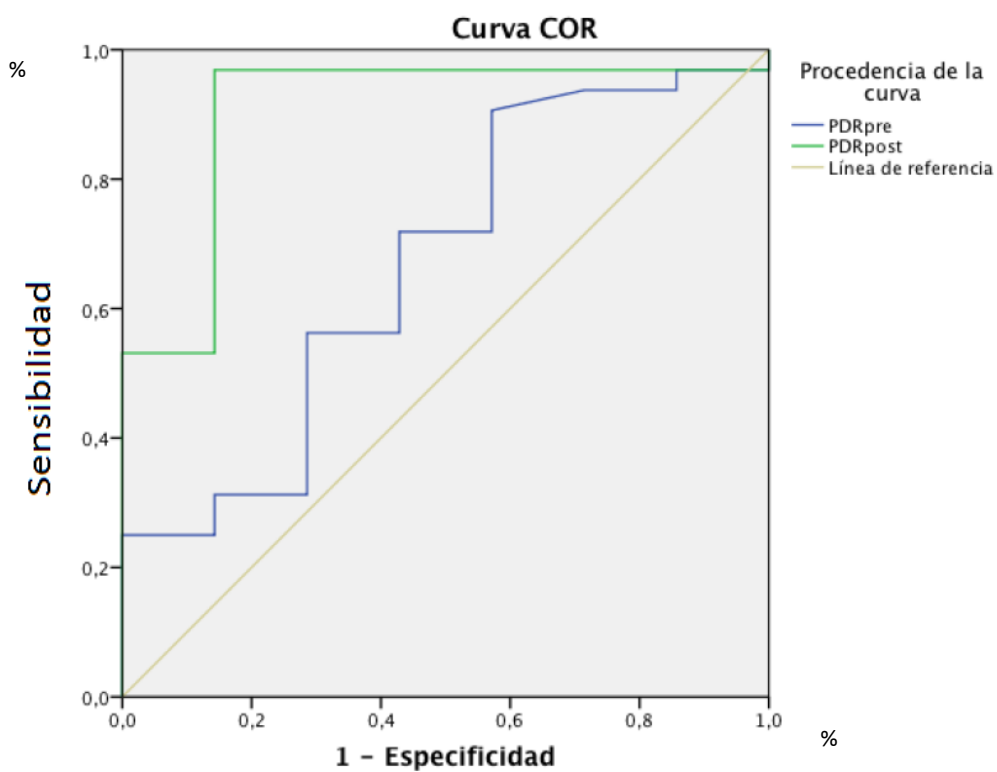


Figura 26. Curva ROC para PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Preoperatorio y Postoperatorio (N=44).

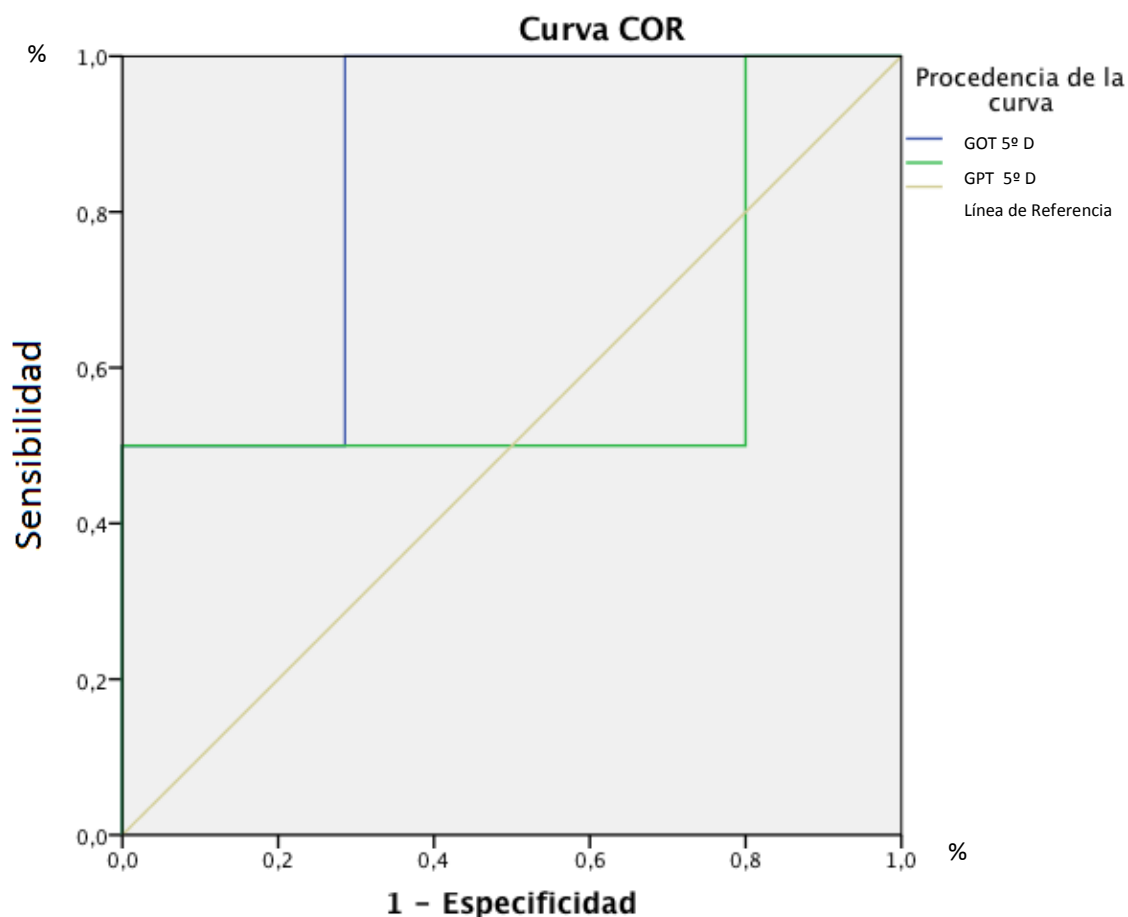


Figura 27. Curva ROC para GOT y GPT al Quinto día del Postoperatorio (N=44).

Para medir el grado de relación de las variables se calcula el Coeficiente de correlación de Pearson obteniendo: el PDR postoperatorio presenta una buena correlación con la Bilirrubina al quinto día del postoperatorio ($p < 0,01$) y al tercer día del postoperatorio ($p < 0,01$) con el Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio ($p = 0,001$) y al tercer día del postoperatorio ($p = 0,001$) y con la Volumetría ($p = 0,012$).

El PDR preoperatorio presenta una buena correlación con la Bilirrubina al quinto día del postoperatorio ($p = 0,003$) y con la Bilirrubina al tercer día del postoperatorio ($p = 0,008$) y una correlación débil con el Tiempo de Protrombina al quinto del día postoperatorio ($p = 0,079$), con el Tiempo de Protrombina al tercer día del postoperatorio ($p = 0,256$) y con la Volumetría ($p = 0,428$).

La Volumetría presenta una buena correlación con la Bilirrubina al quinto día del postoperatorio ($p=0,007$), con el Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio ($p=0,003$) y con el Tiempo de Protrombina al tercer día del postoperatorio ($p=0,008$) y una correlación débil con la Bilirrubina al tercer día del postoperatorio ($p=0,109$).

La Bilirrubina al tercer día del postoperatorio presenta una buena correlación con la Bilirrubina al quinto día del postoperatorio ($p<0,01$). El Tiempo de Protrombina al tercer día del postoperatorio presenta una buena correlación con el Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio ($p=0,002$).

Para poder probar la hipótesis y determinar la calidad del modelo propuesto para replicar los resultados y la proporción de variación de resultados que puede explicarse por el mismo, se calcula la R^2 lineal, definida como el cuadrado del coeficiente de correlación de Pearson. Expresa la proporción de la variabilidad de la respuesta explicada por un modelo de regresión. En el caso del PDR y la Bilirrubina al quinto día del postoperatorio (*Figura 28*) el 47,2 % de toda la variabilidad del PDR post se explica por la Bilirrubina. En el caso del PDR y el Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio (*Figura 29*) el 30,5 % de toda la variabilidad del PDR post se explica por el Tiempo de Protrombina. En el caso del PDR y la Volumetría (*Figura 30*) el 1,3 % de toda la variabilidad del PDR post se explica por la Volumetría. Esto refleja que en el 47,2% de los pacientes, cuando baja la bilirrubina total al quinto día del postoperatorio esa misma tendencia la sigue el PDR postoperatorio. En el 30,5% de los pacientes, el PDR postoperatorio sigue la misma tendencia que el tiempo de protrombina al quinto día del postoperatorio. Solo en el 1,3% de los pacientes, la volumetría y el PDR postoperatorio siguen la misma tendencia.

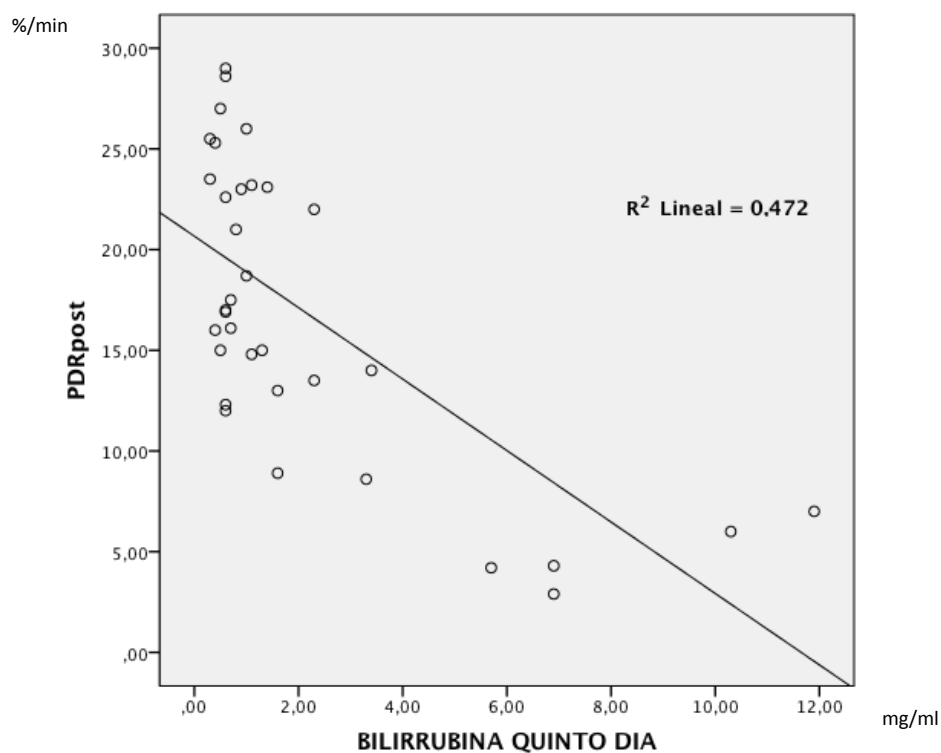


Figura 28. Diagrama de Dispersión PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Postoperatoria-Bilirrubina al quinto día del postoperatorio (N=44).

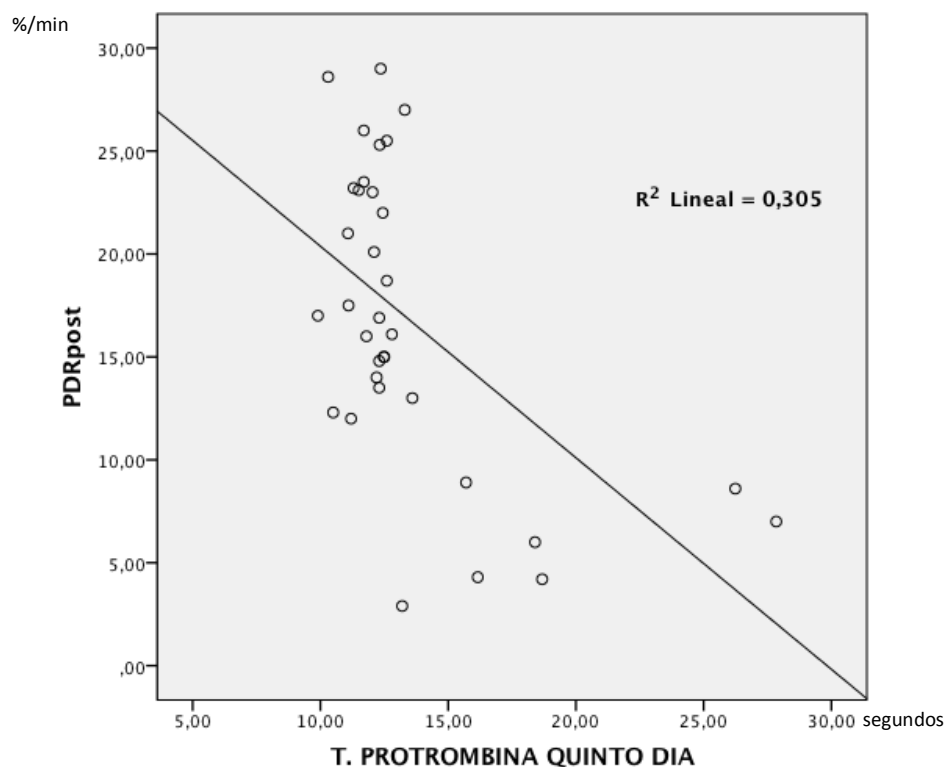


Figura 29. Diagrama de Dispersión PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Postoperatoria-Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio (N=44).

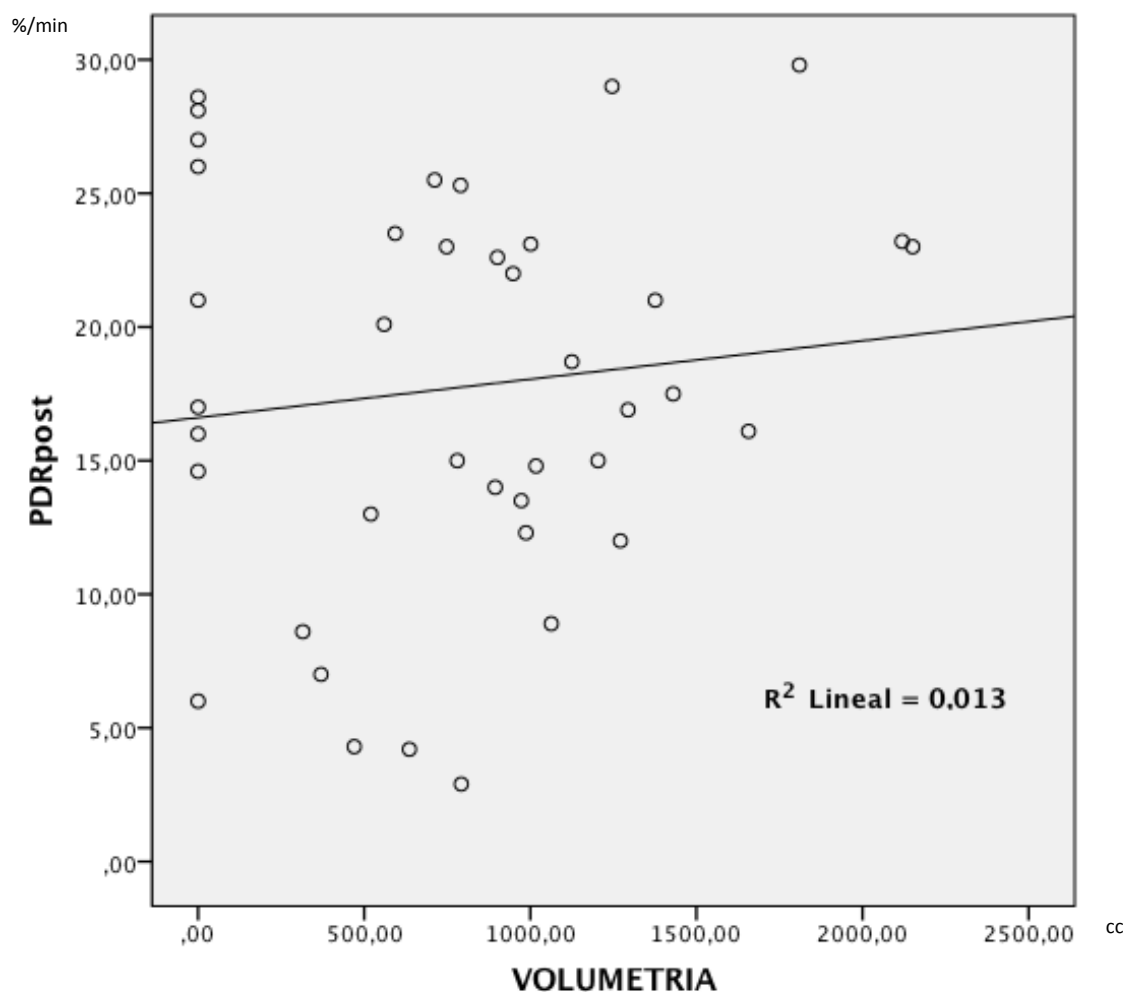


Figura 30. Diagrama de Dispersión PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Postoperatoria-Volumetría (N=44).

La quimioterapia preoperatoria es un factor que puede influir en la función del hígado que va a someterse a la cirugía. El 47,7% de los pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria (*Figura 31*). Con los resultados obtenidos vemos que la quimioterapia preoperatoria va a influir en los valores del PDR preoperatorio, los pacientes que se sometieron a quimioterapia presentan un ICG-PDR de $20,54 \pm 4,44$ %/min y los que no se sometieron presentan un ICG-PDR de $21,79 \pm 9,03$ %/min siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$) (*Figura 32*). La volumetría también se ve influenciada por la quimioterapia, presentando los pacientes que la recibieron un volumen de $903,78 \pm 318,4$ ml y los que no la recibieron $1160,4 \pm 536,7$ ml, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,39$) (*Figura 33*). También influye en la bilirrubina al quinto día del postoperatorio con valores de $1,35 \pm 1,56$

mg/dl los que la recibieron $2,99 \pm 3,71$ mg/dl siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$) (*Figura 34*). La GOT al quinto día del postoperatorio presenta valores de $50,75 \pm 23,44$ UI/l en los pacientes que recibieron quimioterapia y $372,41 \pm 1226,06$ UI/l siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,032$). El ICG-PDR postoperatorio presenta unos valores de $17,59 \pm 6,98$ %/min en los pacientes que recibieron quimioterapia y $17,89 \pm 7,91$ %/min no presentando esta diferencia valor estadístico ($p=0,716$). El Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio en los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron $13,06 \pm 3,42$ segundos y en los que no recibieron quimioterapia $13,80 \pm 4,34$ segundos, no siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p=0,23$) (*Figura 35*). La GPT al quinto día del postoperatorio en los pacientes que recibieron quimioterapia fue $129,9 \pm 81,95$ UI/l, y en los pacientes que no recibieron $206,82 \pm 326,16$ UI/l no siendo la diferencia entre ambos grupos significativa ($p=0,98$). Los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria presentaron una Bilirrubina al tercer día del postoperatorio $2,01 \pm 2$ mg/dl y los que no la recibieron $2,37 \pm 2,32$ mg/dl no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,410$) y el Tiempo de Protrombina al tercer día del postoperatorio fue de $15,14 \pm 3,46$ segundos en el grupo que recibió quimioterapia y $14,48 \pm 2,64$ segundos, en el que no la recibió no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,367$).



Figura 31. Porcentaje de pacientes que reciben Quimioterapia Preoperatoria (N=44)

USO DEL VERDE DE INDOCIANINA (LIMON) EN EL PERIODO PERIOPERATORIO DE LA CIRUGIA HEPÁTICA: DETECCIÓN DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA PRECOZ

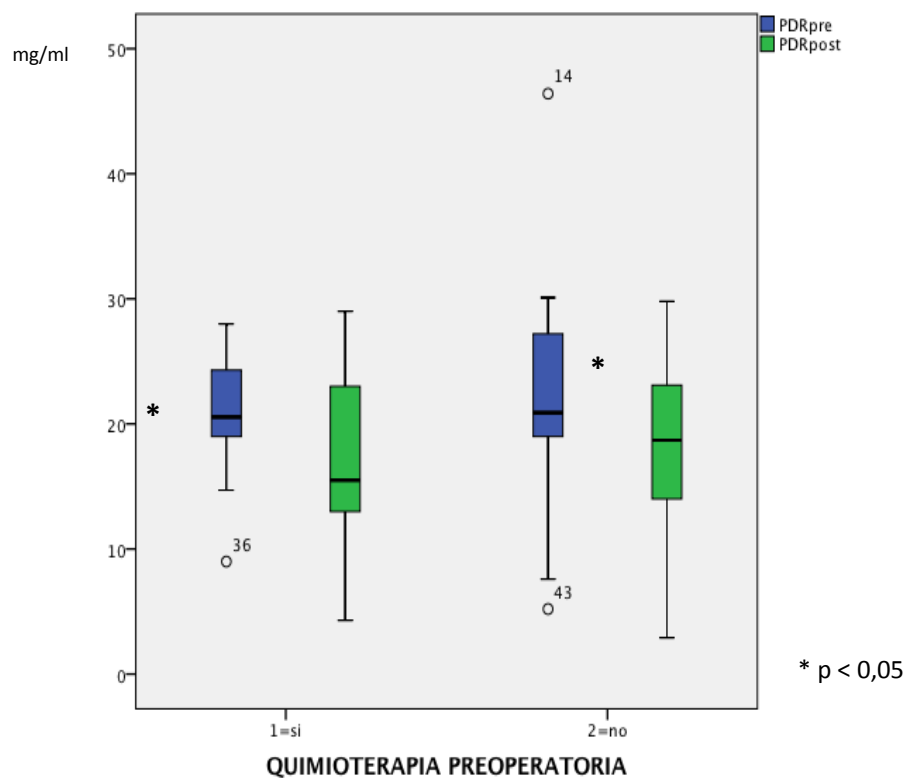


Figura 32. Diagrama de cajas que representa los valores de ICG-PDR pre y postoperatorio en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44).

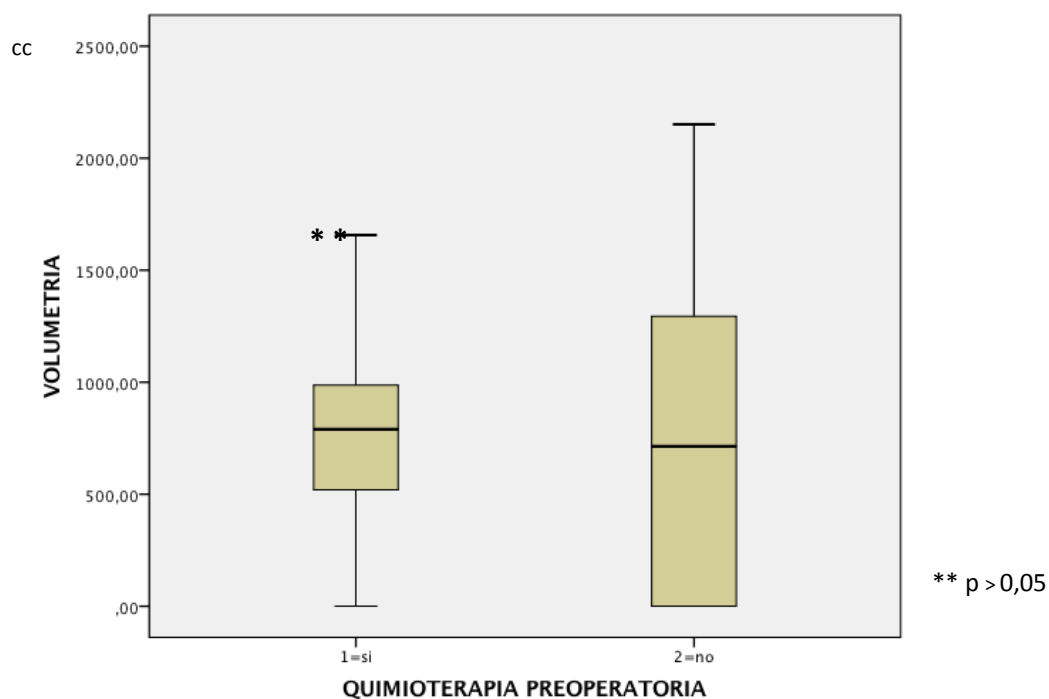


Figura 33. Diagrama de cajas que representa los valores de la Volumetría en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44).

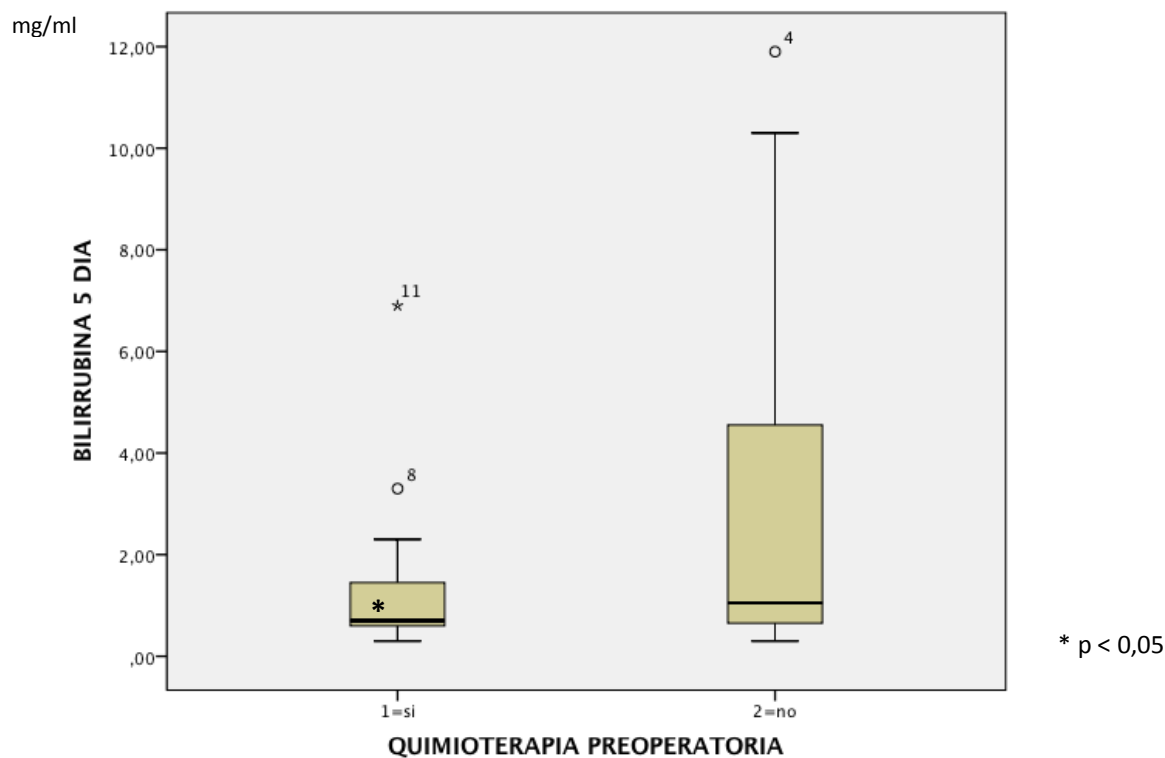


Figura 34. Diagrama de cajas que representa los valores de la Bilirrubina al 5º día del postoperatorio en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44).

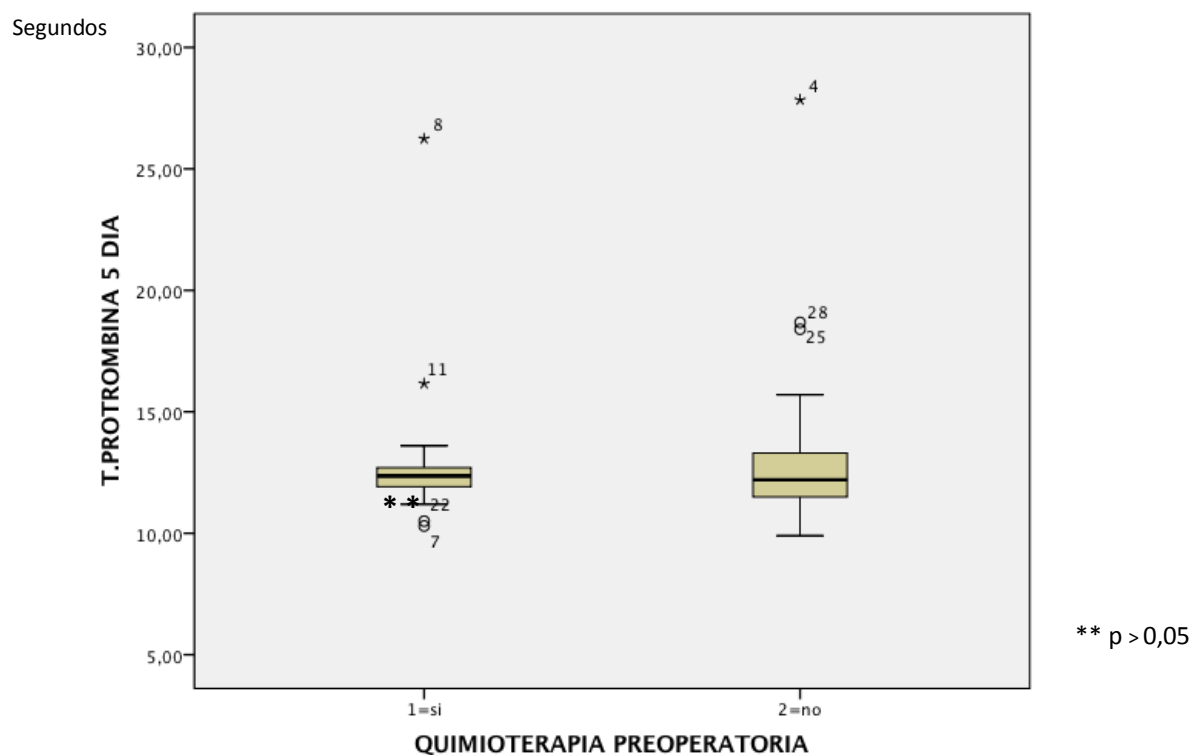


Figura 35. Diagrama de cajas que representa los valores del Tiempo de Protrombina al 5º día del postoperatorio en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44).

DISCUSION

DISCUSIÓN

El fallo hepático que se produce tras una resección hepática es una complicación que pone en riesgo la vida del paciente y es la complicación más devastadora tras esta cirugía. Su incidencia oscila entre el 4% y el 18% dependiendo de las características de los pacientes y de la extensión de la resección hepática^{120,121,122}, aunque en la literatura más reciente aparecen incidencias inferiores al 10% en pacientes en los que se optimiza el manejo intra y postoperatorio¹²³. En nuestro estudio, la frecuencia de fallo hepático en el quinto día postoperatorio es del 4,54%, esto puede ser debido a que en el estudio se incluyeron diferentes tipos histopatológicos (Hepatocarcinoma, hiperplasia nodular focal, metástasis, cáncer de vesícula, colangiocarcinoma o adenoma hepático).

Su detección precoz y posterior tratamiento es por tanto primordial. Han sido numerosos los test que han sido empleados para la detección del fallo hepático siendo en la actualidad el criterio 50:50 el más utilizado para su diagnóstico precoz¹²⁴. El test posee una sensibilidad del 50% y una especificidad del 94% si se calculaba al tercer día del postoperatorio y una sensibilidad del 70% y una especificidad del 93% si se calcula al quinto día del postoperatorio pero, tal como admiten los autores del trabajo¹²⁴, la medición en el quinto día podría resultar demasiado tardía. Al igual que ellos¹²⁴, nuestro grupo de trabajo considera que la demora hasta el quinto día del postoperatorio retrasa demasiado el diagnóstico, disminuyendo la capacidad de respuesta de los profesionales a cargo del paciente para la resolución del cuadro.

Pero no es la única complicación que puede producirse tras una resección hepática. En nuestro estudio, hemos encontrado que la complicación más frecuente es la insuficiencia respiratoria que se produjo en 14 pacientes (31,8%), seguida del fracaso renal en diez pacientes (22,7%). Siete pacientes (15,9%) presentaron cardiopatía y seis pacientes (13,6%) desarrollaron una sepsis. Si revisamos la literatura, Virani and col¹²⁵ en 2007 realizaron un estudio para valorar la morbilidad y mortalidad en 14 hospitales en EEUU y encontraron una tasa de complicaciones del 22,6%. Siempre que se han realizado estos estudios se comparan con cirugías de una misma complejidad,

sin embargo como ya se ha comentado, nuestra etiología y la extensión de la resección varía mucho en la serie de pacientes.

Probablemente la presencia de una morbilidad tan elevada con respecto a otros estudios que conduce a una mortalidad, más acorde con las cifras que se encuentran en la literatura, puede deberse a que en la mayoría de nuestros pacientes se realiza una cirugía muy extensa que en muchos casos requiere la manipulación de la vía biliar. Este hecho desencadena la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el postoperatorio, necesitando ventilación mecánica y el desarrollo de una insuficiencia renal en los primeros días del postoperatorio que podrían explicar estas cifras. Otra posible forma de entenderlas es que la detección más precoz de la insuficiencia hepática puede contribuir a la toma de medidas más rápidas en el postoperatorio como pueden ser mantener una correcta volemia, evitar transfusiones innecesarias, mantener un buen nivel de proteínas, evitar fármacos que pueden afectar al hígado, evitar la sobreinfección con una buena cobertura antibiótica o realizar pruebas de imagen que nos permitan estudiar posibles trombosis de las anastomosis vasculares hepáticas. El observar valores de aclaramiento del verde de indocianina bajos, nos hace permanecer más alerta y optimizar más y mantener estas medidas durante más tiempo en la unidad de cuidados críticos postoperatorios.

Pese a que el ICG puede presentar algunos efectos adversos como reacciones de hipersensibilidad, náuseas, urticaria, erupción cutánea o taquicardia¹¹⁶, en nuestra serie de pacientes, no hemos observado ninguna reacción adversa al medicamento, por lo que consideramos que el verde de indocianina es un fármaco seguro siempre que se sigan las directrices de la ficha técnica del producto.

Según la experiencia de nuestro grupo de trabajo, es importante realizar la medición del verde de indocianina previo a la anestesia. Ello es debido a que los fármacos anestésicos pueden provocar una disminución en el flujo hepatoesplénico que pueden falsear los resultados, ya que al disminuir éste, aumenta la extracción de oxígeno provocando un descenso de la extracción de ICG¹²⁶. La elevación de la concentración de lactato por incremento de la respuesta inflamatoria sistémica que

tiene lugar en la cirugía hepática y en el resto del organismo, pueden disminuir la extracción de ICG sin observarse trastornos en el transporte de oxígeno^{127,128}.

Es imprescindible tener en cuenta que las extremidades no estén frías y que las uñas no estén pintadas para así obtener una correcta captación de la señal de pulsioximetría. Todas estas medidas resultaron fundamentales para nuestro trabajo puesto que si la medición no se realiza de forma adecuada, no se puede volver a hacer otra hasta transcurrida al menos una hora. Esto conlleva una demora inaceptable del inicio de la cirugía y este valor no podía ser recogido en el estudio.

Durante la intervención, se aplicó una restricción hídrica guiada por el PICCO₂ con el fin de optimizar la volemia, manteniendo precargas bajas antes y durante la resección, evitando así pérdidas importantes de sangre durante la intervención. Esta medida reduce el número de transfusiones, disminuyendo el riesgo de fracaso hepático postoperatorio¹²⁹. La monitorización con el PICCO₂ se continuaba en la unidad de cuidados críticos, permitiendo realizar una terapia guiada por objetivos y un control hemodinámico y renal más exhaustivo, más aún en aquellos pacientes en una situación límite y con factores de riesgo para fracaso hepático. El uso de la tecnología de Pulsion Medical Systems permite, con el mismo módulo y a la cabecera del enfermo, realizar un control hemodinámico y la medición del verde de indocianina. Se tiene así la posibilidad de un control hemodinámico más estricto en aquellos pacientes que presentaban valores más bajos de ICG-PDR, favoreciendo el manejo de la aparición de insuficiencia hepática.

El uso del verde de indocianina para valoración de la función hepática no es una prueba reciente. Ya a finales de los años cincuenta del siglo pasado, podemos encontrar algún trabajo en el que se utilizaba el verde de indocianina para valorar la función hepática en el perro¹³⁰ y a principios de la década de 1970 se iniciaron estudios en humanos^{131,132,133} en los que se evalúa su uso clínico obteniendo valores normales en sujetos sanos y con enfermedad hepática. A finales de los 90 del siglo XX, existen trabajos que valoran la función hepática antes de la resección y estudian la posibilidad de una cirugía sin riesgo de fallo hepático en el postoperatorio. En 1996 Jean-Pierre Villeneuve et al¹³⁴ trabajando con hígados de donantes tras su fallecimiento,

apreciaron que la capilarización de los sinusoides hepáticos era una de las causas que podía provocar fallo hepático. Aparecían alteraciones como la presencia de barreras entre los sinusoides y los hepatocitos así como formación de shunts intrahepáticos que afectaban a la difusión de la albúmina. Consiguió correlacionar la disminución de la extracción del verde de indocianina con la disminución del espacio extravascular accesible a la albúmina ya que al unirse el ICG a la albúmina, su extracción será mayor si existe más superficie de tejido hepático cercana a los sinusoides. El verde de indocianina no se ha empleado únicamente en el estudio de la función hepática, también en otros campos como la neurocirugía, la cirugía de mama, la oftalmología o estudios de pacientes sépticos.

Lam *et al*¹³⁵ seleccionan un grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular que van a ser sometidos a hepatectomía mayor (definida como resección de tres o más segmentos hepáticos) y los dividen en pacientes de alto riesgo (Retención de ICG a los 15 minutos medido por espectrofotometría es $> 14\%/min$) y de bajo riesgo (Retención de ICG a los 15 min medido por espectrofotometría es $< 14\%/min$). Al final del estudio, obtienen resultados similares en ambos grupos considerando que la retención de ICG como predictor único de fallo hepático, utilizando como límite de seguridad el 14%, no es válido. Con unas ideas similares, Imamura *et al*¹³⁶, tratan de crear en su estudio un árbol de decisiones basado en tres variables, la ascitis, la bilirrubina total y el ICG y lo aplican a 1429 hepatectomías, de las cuales 685 eran carcinomas hepatocelulares. Sostienen que este árbol de decisiones es una herramienta precisa para estimar la cantidad de hígado que puede ser extirpado en la cirugía, no obstante limitan su uso a centros con experiencia en cirugía hepatobiliar.

Pero todos estos estudios utilizan el ICG como herramienta preoperatoria, para tratar de delimitar la cantidad de tejido hepático que puede ser resecado en la cirugía. Como se ve en nuestro estudio, al aplicar una curva ROC al PDR preoperatorio el área bajo la curva nos aporta valores que indican que no es un buen test para predecir el fallo hepático ($AUC=0,667$), presenta una buena correlación con la bilirrubina ($p=0,003$) pero no con el tiempo de protrombina ($p=0,079$). Esto puede deberse a que antes de la resección al medir la funcionalidad del hígado, se tienen en cuenta áreas en

las cuales la actividad se encuentra íntegra y otras en las que puede existir una disminución de la misma. Por lo tanto, la función residual del órgano, tras la cirugía se afectará de diferente manera si la zona resecada tenía mayor o menor actividad, por lo que el diagnóstico del fallo hepático depende de unas variables (funcionalidad y actividad del hígado resecado) que no se han medido. Ya el grupo de trabajo de Hiroyuki Sugimoto¹¹⁶, encontró que los valores preoperatorios de la tasa de eliminación del ICG no obtenía diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaban fallo hepático y los que no.

Existen otros grupos de trabajo que tratan de determinar el volumen hepático residual crítico mediante el uso de la reconstrucción hepática 3D por tomografía¹³⁷. Consideran errónea la idea clásica de que al menos un tercio de hígado sano debe ser preservado para evitar el fallo hepático. Estiman que cuando el hígado residual es menor del 26,6%, existe un riesgo elevado de fallo hepático con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 87,1%. Obtienen sus resultados con imágenes tomadas antes de la cirugía. En nuestro estudio, decidimos realizar la volumetría 3D, tras la resección hepática, para ello utilizamos la fórmula de Okamoto et al¹³⁸. Consideramos, que esta medida, se acerca más a la realidad, puesto que en muchos casos existe la posibilidad de que la aparición de nuevos hallazgos, o de otros no valorados o infravalorados en el preoperatorio obliguen a variar el plan quirúrgico inicialmente trazado. Por lo tanto, consideramos más útil realizar la reconstrucción 3D tras la cirugía cuando ya se tiene la certeza de los segmentos extirpados.

En nuestro estudio, la volumetría obtuvo un AUC=1, esto puede ser debido a que solo en dos casos de la serie se produjo insuficiencia hepática, y en éstos, el volumen residual hepático era muy pequeño. Existe una buena correlación con el ICG-PDR postoperatorio ($p=0,012$), con la Bilirrubina al quinto día del postoperatorio ($p=0,007$) y con el Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio ($p=0,003$). Pese a obtener un AUC tan potente, vemos que el coeficiente de correlación de Pearson es inferior al PDR post, y al realizar el test de la R^2 lineal, vemos que tan solo el 1,3 % de toda la variabilidad del PDR post se explica por la Volumetría. Según los datos obtenidos en nuestro estudio, la volumetría realizada tras la resección, es un buen test

para valorar el fallo hepático aunque sea inferior al PDR postoperatorio. Podemos también destacar que frente al ICG-PDR, realizar la volumetría, requiere el empleo de unos recursos materiales y de personal, mayores de los que emplea el verde de indocianina, ya que con la medida actual mediante espectrofotometría, se puede realizar la prueba a la cabecera del enfermo.

Existe la posibilidad de calcular el volumen crítico del hígado sano mediante dos parámetros predictores como son la sensibilidad y la especificidad. El fallo hepático postoperatorio se estima que aparece con un volumen inferior a 342,5 ml (S 80% y E 50%) frente al valor de 1400-1800 ml de un hígado sano¹³⁹. Los estudios antes mencionados^{137,138} no aportan valores absolutos para obtener un punto de corte, sino un porcentaje del hígado medido en el preoperatorio. Esto hace que no podamos comparar nuestros resultados con estos estudios. Consideramos que aportar este resultado con valores absolutos y no como un porcentaje del hígado antes de la operación es más adecuado y nos permite proporcionar un punto de corte en el que aparece riesgo de insuficiencia hepática, independientemente del tamaño original del hígado.

Según los resultados obtenidos en el estudio, el test que mejor ha servido para predecir el fallo hepático es el ICG-PDR el primer día postoperatorio. Utilizamos una dosis del verde de indocianina de 0,5 mg/kg. La dosis del ICG varía en diferentes estudios. De Liguori Carino *et al*¹⁴⁰, utilizan dosis inferiores de 0,25 mg/kg para tratar de predecir el fallo hepático. El grupo de trabajo de Hiroyuki Sugimoto¹¹⁶ utiliza una dosis de 20 mg de verde de indocianina diluido en 4 ml de agua destilada en todos los pacientes y posteriormente corrige el resultado según edad, peso, altura o hemoglobina. Esta misma dosis es empleada por Osamu Okochi *et al*¹⁴¹. Sin embargo la mayoría de los estudios^{90,135,142} emplean la dosis utilizada en el nuestro (0,5 mg/kg). En un trabajo de 2004, valoran el uso del verde de indocianina a diferentes dosis, empleando dosis de 0,5 mg/kg y de 0,25 mg/kg, y concluyen que para la medida por espectrofotometría con el método LiMON®, es suficiente una dosis de 0,25 mg/kg en pacientes críticos. Sin embargo, en este trabajo se decide emplear la dosis de 0,5 mg/kg, al ser la dosis más común empleada en la mayoría de los estudios y el objetivo

del trabajo es el de exponer los resultados para valorar la práctica clínica habitual. En nuestro centro (HGUCR) es la dosis que se está empleando.

En cuanto a los resultados, obtenidos al aplicar una curva ROC y AUC, vemos que el PDR postoperatorio obtiene buenos resultados ($AUC=0,906$), por lo que podemos considerarlo un buen test. Al calcular el Coeficiente de correlación de Pearson con el “criterio 50:50” que hemos considerado como estándar para diagnosticar el fallo hepático, podemos ver como el PDR postoperatorio presenta una buena correlación con la Bilirrubina al quinto día del postoperatorio ($p<0,01$), con el Tiempo de Protrombina al quinto día del postoperatorio ($p=0,001$), con la Bilirrubina al tercer día del postoperatorio ($p<0,01$) y con el Tiempo de Protrombina al tercer día del postoperatorio ($p=0,001$). Estos valores se ven reforzados al calcular la R^2 lineal, en la que vemos como el 47,2 % de toda la variabilidad del PDR post se explica por la Bilirrubina y el 30,5 % de toda la variabilidad del PDR post se explica por el Tiempo de Protrombina. Estos resultados son acordes con la hipótesis de que el ICG-PDR es útil para predecir el fallo hepático precoz.

Los resultados concuerdan con otros trabajos en los que se valora como los pacientes que presentaban fallo hepático tenían valores de ICG-PDR inferiores a los que no lo presentaban^{116,140}. También, encontramos trabajos en los que al emplearlo durante la fase anhepática del trasplante hepático¹⁴³, obtienen resultados que cuestionan su fiabilidad, al observar que el valor de ICG-PDR no es 0. Esto lo explican por la existencia de una difusión por el espacio intersticial de fracción libre o unida a proteínas durante la cirugía por el SIRS que se produce, poniendo en duda, por tanto, el valor del ICG-PDR. Postulan que podría existir una sobreestimación en todas las situaciones en las que se genere un SIRS como en la sepsis, anafilaxia o en el intraoperatorio, aunque esta teoría no ha sido corroborada por otros estudios.

Por lo tanto, estos resultados obtienen un diagnóstico, permitiendo adelantarnos a la prueba de referencia (Criterio 50:50) que estábamos utilizando hasta ahora. El “criterio 50:50”, demora el diagnóstico hasta el quinto día del postoperatorio, en cambio con el ICG-PDR postoperatorio, se podría adelantar al primer día del postoperatorio.

Para poder hacer un diagnóstico precoz, hemos calculado el punto más sensible y específico de ICG-PDR. En el estudio un ICG-PDR de 7,8%/min proporciona una sensibilidad de 87% y una especificidad de 50% para el diagnóstico de fallo hepático postoperatorio. Tras revisar una serie de trabajos, no hemos encontrado un valor para el verde de indocianina el primer día del postoperatorio que permita el diagnóstico de fallo hepático tras una resección hepática. En cambio, en varios artículos aparecen puntos que permiten el diagnóstico de fallo hepático tras un trasplante. Olmedilla et al¹⁴⁴ en el HGUGM, tratan de encontrar una relación entre el ICG-PDR y la función del injerto tras el trasplante hepático. Observan que un valor de 10,8%/min del PDR a las 24 horas de la cirugía diferencia dos poblaciones de riesgo diferentes, con sensibilidad del 100% y una especificidad del 90,4%. Levesque et al¹⁴⁵ obtienen como punto de corte para la aparición de complicaciones tras el trasplante hepático 12,85%/min. Realizan valoraciones los cinco primeros días tras el trasplante.

Comparando estos resultados con los de nuestro estudio, vemos como, pese a que el del grupo español obtiene un valor inferior, está por encima del obtenido en nuestros resultados. Esto es debido a que como se ha comentado previamente, no se trata de la misma población diana, sendos estudios se realizan tras cirugía de trasplante hepático y nuestros pacientes se someten a una cirugía resectiva. Por lo tanto, la evolución y las complicaciones de los dos grupos son diferentes y no se podrían comparar. En el periodo postoperatorio del trasplante hepático, además de tener en cuenta aspectos comunes con la resección hepática, como pueden ser el riesgo de hemorragia, el shock o el riesgo de trombosis de la vena porta, en el trasplante se debe tener en cuenta la correcta función de las anastomosis de revascularización y el riesgo de rechazo. Tras un trasplante, la agresión quirúrgica es mayor que en la resección y el hígado puede tardar más tiempo en comenzar a realizar una función adecuada, de ahí que sean necesarios valores más elevados de ICG-PDR en el postoperatorio que nos alerten del potencial riesgo elevado de fallo hepático. En nuestro trabajo, al tratarse de resecciones, aportamos un valor ligeramente menor con el que alertar sobre el riesgo de fallo hepático.

En este caso, se decidió realizar la medida del verde de indocianina en el primer día del postoperatorio. Otros estudios realizan la medida del ICG-PDR en diferentes días tras la cirugía. El grupo de Linguori Carino¹⁴⁰ realiza mediciones el día 1º, 5º y 10º del postoperatorio y encuentran que los valores del verde de indocianina son inferiores el día 1 del postoperatorio en los pacientes que presentaron fallo hepático. Sugimoto et al¹¹⁶ y Okochi et al¹⁴¹, realizan la medición en el día 1º, 2º, 3º, 5º y 7º del postoperatorio, encontrando valores más sensibles y específicos en el segundo día del postoperatorio. Lam et al¹³⁵, realizan la medición el primer y octavo días del postoperatorio. Como se puede apreciar, los diferentes grupos de trabajo realizan la medición del verde de indocianina en diferentes momentos. En nuestro caso, se midió en el primer día del postoperatorio ya que aunque el segundo día podría dar mejores resultados, nuestro objetivo era buscar un test que realizase el diagnóstico de la forma más precoz posible. Como demuestran nuestros resultados, la medida del primer día da valores pronósticos con muy buena sensibilidad y especificidad, y anticipa el diagnóstico 24h.

Pese al manejo estricto que requiere el paciente que se somete a cirugía hepática en el perioperatorio, en algunos casos el desenlace de un fallo hepático es inevitable. En estos casos, el diagnóstico precoz resulta de vital importancia para iniciar el tratamiento del mismo, lo antes posible. Son pocas las medidas de las que disponemos en el momento actual pero es importante tenerlas en cuenta. Además de la terapia hemodinámica guiada por objetivos ya comentada anteriormente (sistemas de monitorización continuos mediante el análisis de la onda de pulso o aquellos que combinan esta última con termodiluciones), existen otras medidas a las que podemos recurrir: una posibilidad es la de aplicar albúmina humana, plasma fresco congelado o antitrombina III para tratar de suplir la función hepática en estadios avanzados y de gravedad del paciente. Otra opción es el uso de sistemas de soporte hepático como el MARS® o el Prometheus® (Sistema de diálisis con albúmina extracorpórea) que se están empleando desde hace algunos años y con los que algunos grupos de trabajo han obtenido resultados exitosos^{146,147}. Parece que estos sistemas podrían mejorar los parámetros clínicos y bioquímicos. Queda mucho trabajo por realizar para conseguir que estas terapias se conviertan en el tratamiento estándar tras el fracaso hepático.

Como último recurso, tendríamos la opción del trasplante hepático, en aquellos pacientes que no presentasen contraindicación para el mismo.

En nuestro centro, se emplea la laparoscopia para la cirugía resectiva hepática en casos seleccionados. En nuestro estudio, diez pacientes (22,7%) fueron sometidos a cirugía laparoscópica. El hecho de poder extender la laparoscopia a este tipo de cirugía es fundamental ya que según Fuks *et al*¹⁴⁸, la laparoscopia podría disminuir de forma importante las complicaciones pulmonares asociadas a este tipo de intervenciones. Cauchy *et al* encuentran una disminución (45.7% vs 67.4% $p = 0.035$) de las complicaciones postoperatorias en pacientes mayores sometidos a cirugía resectiva hepática mayor cuando ésta se realiza por laparoscopia¹⁴⁹. En un metanálisis reciente, valoran la laparoscopia en resecciones hepáticas para metástasis de cáncer de colon¹⁵⁰ y aconsejan definir el grupo de pacientes susceptibles para el empleo de esta modalidad quirúrgica, al ser la laparoscopia una alternativa útil y segura.

Al valorar los resultados en subgrupos de pacientes, hemos encontrado dos grupos de pacientes, diferenciando los pacientes que habían recibido quimioterapia preoperatoria y los que no la habían recibido. La quimioterapia preoperatoria como terapia coadyuvante para tumores resecables como se ha visto en el estudio EORTC¹⁵¹ y como terapia de inducción (tumor no es inicialmente resecable), pueden afectar a la viabilidad de la función del hígado tras la cirugía. Existen numerosos estudios que han evaluado el efecto de la quimioterapia como factor de riesgo para la aparición de fallo hepático posthepatectomía. Debido a los efectos que producen los diferentes agentes de quimioterapia a nivel histológico, las complicaciones pueden ser el síndrome de obstrucción sinusoidal causada por el oxaliplatino o la esteatosis hepática debida al irinotecan¹⁵². En 2006, M Karoui *et al*¹⁵³, proponen seis ciclos de quimioterapia como máximo para evitar el aumento de riesgo de aparición de fallo hepático posthepatectomía. Kishi *et al*¹⁵⁴ en 2010, proponen, sin embargo, que un número de ciclos de oxaliplatino combinado o no con bevacizumab por encima de 9 es el único factor de riesgo independiente para la aparición de fallo hepático tras cirugía de resección hepática. En nuestro centro, se está realizando quimioterapia preoperatoria para tumores metastásicos de colon y recto, gástrico y de ovario. Los agentes que se

emplean son Folfox + Bevacizumab o Cetuximab, o Filfiri + Bevacizumab o Cetuximab para tumores primarios de colon y recto, Cisplatino, Epirrubicina y 5-fluoracilo para cáncer primario gástrico y Carboplatino y Paclitaxel para cáncer de ovario. En los casos de neoadyuvancia se dan 6 ciclos antes de la cirugía. En los candidatos a inducción se dan tres ciclos y se realiza una prueba de imagen (PET o TAC). Si no hay respuesta se cambia la pauta, si existe respuesta a esta nueva pauta y el tumor es resecable se interviene, y en el caso de una respuesta parcial se dan tres ciclos más (hasta 6).

En nuestro estudio, se puede ver que el 47,7% de los pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria. Podemos ver que en estos pacientes se produce una afectación de la función hepática medida por el verde de indocianina en el preoperatorio. Los pacientes que recibieron quimioterapia tienen valores de ICG-PDR inferiores ($20,52 \pm 4,44$ %/min) frente a aquellos pacientes que no la recibieron ($21,79 \pm 9,03$ %/min) y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,023$). Al hacer la misma valoración con el ICG-PDR postoperatorio, vemos que los pacientes que se sometieron a quimioterapia preoperatoria presentan un ICG-PDR de $17,59 \pm 6,98$ %/min y los que no recibieron quimioterapia presentan unos valores de ICG-PDR de $17,89 \pm 7,91$ %/min, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,716$). Si bien la mayoría de los estudios que se han encontrado valoran la función hepática posthepatectomía tras el tratamiento con quimioterapia, no se han encontrado estudios que midan esta función con el ICG-PDR. La mayoría de los estudios realizan la valoración de la afectación de la función en el postoperatorio, no encontrándose valoración de la misma antes de la resección. Con las medidas del verde de indocianina en el pre y postoperatorio, obtenemos valores que nos permiten comparar la función hepática en los dos momentos en pacientes de los dos grupos. A la vista de los resultados, la quimioterapia preoperatoria afecta a la función del hígado: a priori estos datos nos harían pensar que el hígado, que va a someterse a la resección, está en peores condiciones si recibe quimioterapia y por lo tanto, deberíamos obtener peores resultados. Sin embargo, no es así, ya que los valores en el postoperatorio son similares y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Esto podría explicar que los hígados que han recibido quimioterapia preoperatoria, llegan a la cirugía con una función hepática peor; durante la cirugía, al reducirse el tamaño del

tumor, está más delimitado y requiere una resección menos agresiva y por ello los valores en el postoperatorio se equiparan. Estos resultados se ajustarían a los encontrados en la literatura. En la revisión sistemática que realizan Zorzi et al¹⁵⁵, concluyen que los distintos ciclos de quimioterapia pueden provocar esteatosis y síndrome de obstrucción sinusoidal, no afectando a la mortalidad de los pacientes. En la misma línea Goéré et al¹⁵⁶, no encuentran un aumento de la morbilidad en pacientes sometidos a quimioterapia tras embolización hepática. Las recomendaciones actuales de la EORT, es aplicar quimioterapia de neoadyuvancia y de inducción preoperatoria pero algunos grupos encuentran que los pacientes que se someten a este tratamiento, aumentan su morbi-mortalidad por disminución de la regeneración hepática tras embolización antes de la cirugía¹⁵⁷. Otros grupos de trabajo han valorado la regeneración hepática medida mediante TAC, el séptimo día postoperatorio, llegando a la conclusión de que la quimioterapia preoperatoria no tiene efecto sobre la regeneración hepática temprana¹⁵⁸.

En nuestro estudio sin embargo, hemos encontrado, que el tamaño de los hígados que recibían quimioterapia medidos mediante TAC, tienen un tamaño menor ($903,78 \pm 318,4$ ml) que aquellos que no la recibieron ($1160,40 \pm 536,7$ ml) y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,039$). Esta discrepancia con el estudio mencionado puede deberse a que Dello et al¹³⁷, realizan la volumetría 7 días después de la cirugía. La no concordancia entre la volumetría y la función hepática medida por ICG-PDR en nuestro estudio, puede deberse a que (aunque el tamaño de los grupos es diferente) el parénquima puede tener una funcionalidad mayor porque el volumen no asegura la funcionalidad del órgano.

Podemos decir que la insuficiencia hepática sigue siendo un problema muy grave. Puede resultar potencialmente mortal en pacientes que se someten a cirugía de resección hepática mayor y/o con reserva funcional limitada. En este sentido, una adecuada evaluación preoperatoria de la función hepática puede disminuir la morbimortalidad de estos enfermos.

El verde de indocianina, una optimización hemodinámica intraoperatoria que permita disminuir el sangrado y las transfusiones y un correcto y óptimo manejo

postoperatorio que incluya la detección lo más precoz posible del fracaso hepático o de otros órganos y el desarrollo de nuevas técnicas de depuración hepática una vez establecida la insuficiencia, pueden contribuir a éste propósito.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. La primera es que se trata de un estudio en el que participa un único centro, por lo tanto nuestros resultados sólo reflejan los eventos producidos en ese centro. Otra limitación importante es que la medida de la función hepática se ha realizado sobre distintas patologías y diferentes grupos histológicos. También debemos destacar que los pacientes no eran sometidos a la resección del mismo volumen hepático. Sin embargo, al ser el mismo hígado, caso y control (ya que se aplica en el mismo, el test propuesto y el gold estándar), la diferencias se podrían reducir en una población tan heterogénea.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El gold estándar para predecir el fallo hepático precoz tiene muy buena relación con la tasa de eliminación plasmática del verde de indocianina en el primer día del postoperatorio.
2. La tasa de eliminación plasmática del verde de indocianina medida en el preoperatorio no es un buen test para predecir el fallo hepático postoperatorio.
3. La tasa de eliminación plasmática del verde de indocianina medida en el primer día de postoperatorio presenta una buena correlación con el criterio 50:50 el 3º día del postoperatorio. La variabilidad de la tasa de eliminación plasmática del verde de indocianina postoperatoria está relacionado con la bilirrubina y el tiempo de protrombina.
4. El estudio de la volumetría mediante tomografía computarizada tras la resección hepática es un test útil para la valoración del fallo hepático aunque es inferior a la tasa de eliminación plasmática del verde de indocianina medida el primer día postoperatorio. Esta determinación necesita de recursos humanos y materiales más complejos.
5. El punto más Sensible y Específico de la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina preoperatorio, para predecir insuficiencia hepática, es 13,8 %/min (S 87% y E 50%). El punto más sensible y Específico de la desaparición plasmática del verde de indocianina postoperatorio, para predecir insuficiencia hepática, es 7,8 %/min (S 87% y E 50%). Por lo tanto es un parámetro pronóstico importante con una buena sensibilidad y especificidad el 1º día del postoperatorio.
6. La insuficiencia hepática es un problema grave y a veces mortal en pacientes sometidos a cirugía resectiva hepática. La velocidad de

desaparición plasmática de verde de indocianina (ICG-PDR), a las 24h tras resección parenquimatosa se correlaciona con la mortalidad del enfermo.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Belghiti J, Hiramatsu K, Bnoist S, Massault P, Sauvabet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- ² Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406.
- ³ Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004;240:698-708.
- ⁴ Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, and Kazazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995;169:589-94.
- ⁵ Gill RA, Goodman MW, Golfus GR, Oustod GR and Brudrick M. Amriopyrine breath test predicts surgical risk for patients with liver disease. *Ann Surg* 1983;198:701-4.
- ⁶ Ozawa K. Hepatic function and liver resection. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:296-309.
- ⁷ De la Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int* 2001;119:149-54.
- ⁸ Bismuth. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982;6:3-9.
- ⁹ Jamieson, GC. The anatomy of general surgical operations 2nd edition. Edinburgh (NY): Churchill Livingston/Elsevier; 2006.
- ¹⁰ Mall FP. A study of the structural unit of the liver. *Am J Anat* 1906;5:227.
- ¹¹ Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver. Regulation and implications for liver function. *Pharmacol Ther* 1992;53: 275-354.
- ¹² Elias H, Petty D. Gross anatomy of blood vessels and ducts within the liver. *Am J Anat* 1952;90:59-111.
- ¹³ Arias IM, Che M, Gatmaitan Z, Leveille C, Nishida T, St Pierre M. The biology of the bile canaliculus. *Hepatology* 1993;17:318-29.
- ¹⁴ Jones AL. Anatomy of the normal liver. In Zakim D, Boyer TD (eds): *Hepatology* Philadelphia, WB Saunders, 1982.

- ¹⁵ Couniaud C. Le foie. Études anatomiques et chirurgicales. París: Masson; 1957
- ¹⁶ IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections. HPB 2000;2:333-9.
- ¹⁷ Rappaport AM. The microcirculatory hepatic unit. Microvasc Res 1973;6:212-28.
- ¹⁸ Bahar RJ, Stolz A. Bile acid transport. Gastroenterol Clin North AM 1999;28:27-58.
- ¹⁹ Boyer JL, Bloomer JR. Canalicular bile secretion in man. Studies utilizing the biliary clearance of (14C) mannitol. J Clin invest 1974;54:773-81.
- ²⁰ Marzolo MP, Rigotti A, Nervi F. Secretion of biliary lipids from the hepatocytes. Hepatology 1990;12:134-142.
- ²¹ Jones AL, Schmucker DL, Renston RH, Murakami T. The architecture of bile secretion. A morphological perspective of physiology. Dig Dis Sci 1980;25:609-29.
- ²² Hofmann AF. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. Hepatology 1990;12:17-25.
- ²³ Zakim D. Metabolism of glucose and fatty acids by the liver. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
- ²⁴ Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. Siegel G, Agranoff B, Albers RW, Fisher S editors. Basic neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects, 6th ed Philadelphia PA: Lippincott-Raven; 1999.
- ²⁵ Pastor CM, Billiar TR, Losser MR, Payen DM. Liver injury during sepsis. J Crit Care 1995;10:183-97.
- ²⁶ Delva E, Barberousse JP, Nordlinger B, Olliveier JM, Varcher B, Guilmet C et al. Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with the use of hepatic vascular exclusion. Surgery 1984; 95: 309-318.
- ²⁷ Elias D, Ducreux M, Rougier P, Sabourin JC, Cavalcanti A, Bonvalot et al. Quelles son les indications réelles des hépatectomies pour métastases d'origine colorectale?. Gastroentérol Clin Biol 1998; 22:1048-1055.
- ²⁸ Rene A, Chiche L, Thomas A, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. Ann Surg 2006;244:524-535
- ²⁹ Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? J Clin Oncol 2005;23:8490-9

- ³⁰ Santoyo J, Suarez MA, Fernandez JL, Pérez-Daga JA, Sánchez-Pérez B, González-S, Sanchez A, et al. Transección de órganos sólidos. cirugía abierta laparoscópica. Cir esp 2009;85:40-44.
- ³¹ Adam R, Castaing D, Bismuth H. Transplantation of small donor livers in adult recipients. Transplant Proc 1993;25:1105-1106.
- ³² Michalopoulos GK. Liver regeneration: Molecular mechanism of growth control. FASEB J 1990; 4:176-87.
- ³³ Michalopoulos G. Liver regeneration and growth factors: Old puzzle and new perspectives. Lab Invest 1992;67:413-5.
- ³⁴ Taub R. Liver regeneration 4: Transcriptional control of liver regeneration. FASEB J 1993;10:413-27.
- ³⁵ Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. Br J Cancer 2007; 96:1037-42.
- ³⁶ Snowden CP, Prentis J, Jacques B, Anderson H, Manas D, Jones D, et al. Cardiorespiratory fitness predicts mortality and hospital length of stay after major elective surgery in older people. Ann Surg 2013; 257:999-1004.
- ³⁷ Prentis JM, Snowden CP. Ageing and hepatic function: Chapter 9, p(64.70). In: Dodds, Kumar, veering editor. Anaesthesia for the elderly patient. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2014.
- ³⁸ Padillo FJ, Cruz A, Briceño J, Martín-Malo A, Pera-Madrado C, Sitges-Serra A. Multivariate analysis of factors associated with renal dysfunction in patients with obstructive jaundice. Br J Surg 2005; 92:1388-92.
- ³⁹ Nimury Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). HBP (Oxford) 2008; 10:130-3.
- ⁴⁰ Son JH, Kim J, Lee SH, Hwang JH, Ryu JK, Kim YT, et al. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice. Am J Surg 2013; 206:40-6.
- ⁴¹ Sabate A, Koo M. Quality improvement: ultrasonography-guided venous catheterization in organ transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2009; 14:281-5.
- ⁴² Diaz GC, O'Connor MF, Renz JF. Anesthesia for Patients with concomitant hepatic and pulmonary dysfunction. Anesthesiol Clin 2016; 34:797-808.

- ⁴³ Lundh R, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationship during anesthesia and abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 167-73.
- ⁴⁴ Bindslev L, Hedenstierna G, Santesson J, Gottlieb I and Carvallhas A. Ventilation-perfusion distribution during inhalation anesthesia. Effect of spontaneous breathing, mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:360-71.
- ⁴⁵ Kraye S, Rehder K, Beck KC, Cameron PD, Didier EP and Hoffman EA. Quantification of thoracic volumes by three-dimensional imaging. *J Appl Physiol* 1987; 62:591-8.
- ⁴⁶ Sand L, Rizell M, Houltz E, Karlén K, Wiklund J, Odenstedt H, Herges H, *et al.* Effect of patient position and PEEP on hepatic portal and central venous pressures during liver resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:1106-12.
- ⁴⁷ Burtenshaw AJ, Isaac JL. The role of trans-esophageal echocardiography for perioperative cardiovascular monitoring during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:1577-1583.
- ⁴⁸ Abou Hussein M, Mahmoud F, Beltagy R, Hasanin A, Yassen K, Attar A. Desflurane compared to sevoflurane for cirrhotic patients undergoing major liver resection. A randomized control study. *Middle East J Anaesthesiol* 2015; 23:213-23.
- ⁴⁹ Chen H, Merchant NB, Didolkar MS. Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:162-167.
- ⁵⁰ Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85:1058-60.
- ⁵¹ Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20:303-309.
- ⁵² Redondo Calvo FJ, Bejarano N, Padilla D, Villarejo P, Baladrón V, Villazala R, *et al.* A comparison of global end-diastolic volume (GEDV) and central venous pressure (CVP), as parameter for volume assessment in patients during major liver resections. *Intensive Care Medicine Experimental* 2015; 3 (Suppl 1): A216.
- ⁵³ Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Data-Base Syst Rev* 2009;(4):CD007338.
- ⁵⁴ Reyle-Hahn M, Rossaint R. Coagulation techniques are not important in directing blood products transfusion during liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:359-663.

- ⁵⁵ Massicote L, Lenis S, Thibeault L, sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood products transfusion requirements during liver transplantations. *Liver transpl* 2006; 12:117-123.
- ⁵⁶ Ripollés Melchor J, Espinosa A. Goal directed fluid therapy controversies in non-cardiac surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2014 ; 61:477-80.
- ⁵⁷ Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, *et al.* Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64:888-896.
- ⁵⁸ De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, *et al.* The impact of intraoperative transfusión of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008; 106: 32-44.
- ⁵⁹ Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191:38-46.
- ⁶⁰ Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fisher M, DeMatteo R, Leung D, *et al.* Extended hepatic resection: A 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg* 2001; 192:47-53.
- ⁶¹ Datta HK, Malik M and Neely RD. Hepatic surgery-related hypophosphatemia. *Clin Chim Acta* 2007; 380:13-23.
- ⁶² Thasler WE, Bein T, Jauch K-H. Perioperative effects of hepatic resection surgery on hemodynamics, pulmonary fluid balance, and indocyanine green clearance. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 38:271-5.
- ⁶³ Dagher L, Moore K, The hepatorenal síndrome. *Gut* 2001; 49:729-37.
- ⁶⁴ Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Schellino MM, Skurzak S, Rizzetto M, *et al.* Tromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. *Liver Transpl* 2004; 10: 289-94.
- ⁶⁵ Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2140; 370: 847-59.
- ⁶⁶ Richter B, Schmandra TC, Golling M and Bechstein WO. Nutritional support after open liver resection: a systematic review. *Dig Surg* 2006; 23:139-145.
- ⁶⁷ Bismuth J, Castaing D, Borie D. Conduite générale des hépatectomies. *Encycl Méd Chir* 1997; 18(Elsiver SAS, París). *Techniques chirurgicales-Appareil digestif*, 40-761, 18p.

- ⁶⁸ Delva E, Barberousse JP, Nordlinger B, Olliver JM, Vacher B, Guilmet C et al. Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with the use of hepatic vascular exclusion. *Surgery* 1984; 95:309-318.
- ⁶⁹ Delva E, Camus Y, Paugam C, Parc R, Huguet C, Lienhart A. Hemodynamic effects or portal triad clamping in humans. *Anesth Analg* 1987; 66:864-868.
- ⁷⁰ Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1987, 19:54-55.
- ⁷¹ Seltzer JL, Goldberg ME, Larijani Ge, Ritter DE, Starsic MA, Stahl GL et al. Prostacyclin mediation of vasodilation following mesenteric traction. *Anesthesiology* 1988; 68:514-518.
- ⁷² Dixon E, Vollmer ChM, Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am J Surg* 2005;190:75-86.
- ⁷³ Vassiliou I, arkadopoulos N, Stafyla V, Theodoraki K, Yiallourou A, Theodosopoulos T, et al. The introduction of a simple maneuver to reduce the risk of postoperative bleeding after major hepatectomies. *J hepatobiliary pancreat surg* 2009;21.
- ⁷⁴ Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? *Surg Clin N Am* 2004;84:563-585.
- ⁷⁵ Viale JP, Duperret S, Branche P, Robert MO, Gazon M. Complicaciones respiratorias postoperatorias. *EMC- Anestesia-Reanimación* 2008; 34:1-21.
- ⁷⁶ Jin S, Fu Q, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol* 2013; 19:7893-7991.
- ⁷⁷ Garwood RA, Sawyer RG, Thompson L, Adams RB. Infectious complications after liver resection. *Am Surg* 2004; 70: 787-792.
- ⁷⁸ Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, Secher E, Lundquist H, Brismar B, et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36: 546-53.
- ⁷⁹ Henderstierna G. Collapse and closure of airways: Regular effects of anaesthesia. *Clin Physiol Func Imaging* 2003; 23:123-9.
- ⁸⁰ Duggan M. Pulmonary atelectasis: A pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005; 102:838-54.

- ⁸¹ Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.
- ⁸² Idell S, Cohen AB. Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1995; 11:737-54.
- ⁸³ Brower RG, Antonelli M. What's new in ARDS: can we prevent it? *Intensive Care Med* 2016; 42: 772-4.
- ⁸⁴ Meduri GU, Chinn A. A Fibrinoproliferation in late adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 105:127-129.
- ⁸⁵ Alonso A, Loinaz C, Moreno E, Perez B, Rico P, Gonzalez I et al. Complications in liver resection. *Cir Esp* 2001; 69:297-303.
- ⁸⁶ Brown BR Jr. Halogenated analgesics and hepatotoxicity. *S Afr Med J* 1981; 59:422-4.
- ⁸⁷ Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, Schein R, Sibbald W. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
- ⁸⁸ Melendez J, Ferri E, Zwillman F, Fischer M, DeMatteo R, Leung D et al. Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 47-53.
- ⁸⁹ Aranda-Michel J, Sherman KE: Test of the liver. Use and misuse. *Gastroenterologist* 1998;6:34- 43.
- ⁹⁰ Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N and Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:16-22.
- ⁹¹ Jochmans I, Monbaliu D, Pirenne J. The beginning of and end point: peak AST liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 61: 1186-1187.
- ⁹² Reichling JJ, Kaplan MM, Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1601-1614.
- ⁹³ Kaplan MM. Alkaline phosphatase. *Gastroenterology* 1972; 62:452-468.
- ⁹⁴ Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:207-214.
- ⁹⁵ Redaelli CA, Dufour JF, Wagner M, Schilling M, Hüsler J, Krähenbühl L, et al. Preoperative galactose elimination capacity predicts complications and survival after hepatic resection. *Ann Surg* 2002; 235:77-85.

- ⁹⁶ Potter JM, Oellerich M. The use of lidocaine as a test of liver function in liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 211-224.
- ⁹⁷ Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofra Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VIII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol* 2005; 42:82-86.
- ⁹⁸ Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Andreoli A, De Lorenzo A, Nista EC, et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1977-96.
- ⁹⁹ Schidl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SG. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54:289-296.
- ¹⁰⁰ Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7: 325-30.
- ¹⁰¹ Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127: 512-19.
- ¹⁰² Ashwell G, Steer CJ. Hepatic recognition and catabolism of serum glycoprotein. *JAMA* 1981; 246: 2358-64.
- ¹⁰³ Pimstone NR Sr, Vera DR, Hutak DP, Trudeau WL. Evaluation of hepatocellular function by way of receptor-mediated uptake of a technetium-99m-labelled asialoglycoprotein analog. *Hepatology* 1994;20:917-23.
- ¹⁰⁴ Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, Trudeau WL, Ward RE, Krohn KA. Technetium-99m-NGA functional hepatic imaging: preliminary clinical experience. *J Nucl Med* 1985; 26:1233-42.
- ¹⁰⁵ Vera DR, Stadalnik RC, Krohn KA. (Tc-99m)-galactosyl-neoglycoalbumin: preparation and preclinical. *J Nucl Med* 1985;26:1157-67.
- ¹⁰⁶ Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard M. Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J Clin Invest* 1962;41:1169-79.
- ¹⁰⁷ Usaro A, Ruokonen E, Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovascular Res* 1995;30:106-12.

- ¹⁰⁸ Clements D, West R, Elias E. Comparison of bolus and infusion methods for estimating hepatic flow in patients with liver disease using indocyanine green. *J Hepatol* 1987;5:282-7.
- ¹⁰⁹ Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M, Pfeiffer UJ. Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. *Crit Care Med* 1995;23:885-93.
- ¹¹⁰ Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between invasive and noninvasive measurement of indocyanine-green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable haemodynamics. *Intensive Care Med* 2000;26:1553-6.
- ¹¹¹ Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, Masuda J, Fuse M, Kobayashi N, et al. Cardiac output and circulating volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit* 1997;13:81-9.
- ¹¹² Kawasaki S, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M, Sanjo K, Beppu T, et al. Pharmacokinetic study on the hepatic uptake of indocyanine Green in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:801-806.
- ¹¹³ Hauptman JG, DeJong GK, Blasko KA, Chaudry IH. Measurement of hepatocellular function, cardiac output, effective blood volumen, and oxygen saturation in rats. *Am J Physiol* 1989; 257:439-44.
- ¹¹⁴ Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001;29:1159-63.
- ¹¹⁵ Sakka SG, van Hout Nicole. Relation between indocyanine Green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2006;32:766-769.
- ¹¹⁶ Sugimoto H, Okochi O, Hirota M, Kanazumi N, Nomoto S, Inoue S, et al. Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine Green elimination rate measured by pulse dye-densitometry. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13: 543-48.
- ¹¹⁷ Ishizawa T, Saiura A, Kokudo N. Clinical application of indocyanine Green-fluorescence imaging during hepatectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5:322-8.
- ¹¹⁸ Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS, Indocyanine Green. Observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest* 1960;31:592-600.
- ¹¹⁹ Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84:355-73.

- ¹²⁰ Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Polastri R, Bouzari H, Massucco P. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: analysis of mortality, morbidity and survival-a European single center experience. Eur J Sur Oncol 2005;31: 986-93.
- ¹²¹ Okamura Y, Takeda S, Fujii T, Sugimoto H, Nomoto S, Nakao A. Prognostic significance of postoperative complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 2011;104: 814-21.
- ¹²² Russell MC. Complications Following Hepatectomy. Surg Oncol Clin N Am 2015;24: 73-96.
- ¹²³ Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study group of liver surgery (ISGLS). Surgery 2011;149: 713-24.
- ¹²⁴ Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective validation of the "Fifty-Fifty" criteria as an early and Accurate Predictor of Death after liver resection in intensive care unit patients. Ann Surg 2009;249:124-8.
- ¹²⁵ Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg 2007;204: 1284-92
- ¹²⁶ Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. Br J Anaesth 1996;77: 50-8.
- ¹²⁷ Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dolmen P, Moshirzadeh M, Grosse J et al. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48: 697-703.
- ¹²⁸ Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, Schmutzler M, Waldenberger F, Lochs H et al. Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans. Anesth Analg 1998;86: 22-7.
- ¹²⁹ Van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó MJalan R et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. Liver Int 2008;28: 767-780.
- ¹³⁰ Wheeler HO, Cranston WI and Meltzer JI. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. Proc Soc Exp Biol Med 1958;99: 11-14.
- ¹³¹ Reemtsma K, Hottinger GC, Degraff AC Jr and Creech O Jr. The estimation of hepatic blood flow using Indocyanine Green. Surg Gynecol Obstet 1960;110: 353-6.
- ¹³² Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM and Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. J Clin Invest 1960;39: 592-600.

- ¹³³ Wiegand BD, Ketterer SG and Rapaport E. The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am J Dig Dis* 1960;5: 427-36.
- ¹³⁴ Villeneuve JP, Dagenais M, Huet PM, Roy A, Lapointe R and Marleau D. Hepatic microcirculation in the isolated perfused human liver. *Hepatology* 1996;23: 24-31.
- ¹³⁵ Lam CM, Fan ST, Lo CM and Wong J. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg* 1999;86: 1012-1017.
- ¹³⁶ Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N and Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12: 16-22.
- ¹³⁷ Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, and Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54: 289-96.
- ¹³⁸ Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Tanaka N and Kuwata K. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984; 95: 586-592.
- ¹³⁹ Morales MD, Robles R, Marín C, Capel A, Vazquez V, Reus M, et al. Cálculo del volumen hepático mediante TC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos. *Cir Esp* 2004; 76: 152-8.
- ¹⁴⁰ De Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, Gahne P, Poston GJ and Wu AV. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine Green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol* 2009;39: 957-62.
- ¹⁴¹ Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S and Nakao A. ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res* 2002;103: 109-13.
- ¹⁴² Plevris JN, Jalan R, Bzeizi KI, Dollinger MM, Lee A, Garden OJ et al. Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. *J Hepatol* 1999;30: 142-8.
- ¹⁴³ Buegger L, Studer P, Schmid SW, Pestel G, Reichen J, Seiler C, et al. Indocyanine Green plasma disappearance rate during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2008;12: 67-72.
- ¹⁴⁴ Olmedilla L, Perez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate

accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15: 1247-1253.

¹⁴⁵ Levesque E, Saliba F, Benhamida S, Ichaï P, Azoulay D, Adam R, et al. Plasma Disappearance Rate of indocyanine Green: A tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15: 1358-1364.

¹⁴⁶ van de Kerkhove MP, de Jong KP, Rijken AM, de Pont AC, van Gulik TM: MARS treatment in posthepatectomy liver failure . *Liver Int* 2003; 23(suppl 3):44–51.

¹⁴⁷ Chiu A, Chan LM, Fan ST: Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: the Hong Kong experience. *Liver Int* 2006; 26: 695–702.

¹⁴⁸ Fuks D¹, Cauchy F, Ftéliche S, Nomi T, Schwarz L, Dokmak S, et al. Laparoscopy decreases pulmonary complications in patients undergoing major liver resection: A propensity Score analysis. *Ann Surg* 2016;263: 353-61.

¹⁴⁹ Cauchy F, Fuks D, Nomi T, Dokmak S, Scatton O, Schwarz L, et al. Benefits of laparoscopy in elderly patients requiring major liver resection. *J Am Coll Surg* 2016;222: 174-184.

¹⁵⁰ Luo LX, Yu ZY, Bai YN. Laparoscopic hepatectomy for liver metastases from colorectal cancer: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24: 213-22.

¹⁵¹ Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371: 1007-16.

¹⁵² Pessaux P, Chenard MP, Bachellier P and Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Visc Surg* 2010;147: 193-201.

¹⁵³ Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243: 1-7.

¹⁵⁴ Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17: 2870–6.

¹⁵⁵ Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN and Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *BR J Surg* 2007;94: 274-286.

¹⁵⁶ Goéré D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V and Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg* 2006;10:365—70.

¹⁵⁷ Beal IK, Anthony S, Papadopolou A, Hutchins R, Fusai G, Begent R, et al. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effect of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol* 2006;79: 473-8.

¹⁵⁸ Dello SA, Kele PG, Porte RJ, van Dam RM, Klaase JM, Verhoef C, et al. Influence of preoperative chemotherapy on CT volumetric liver regeneration following right hemihepatectomy. *World J Surg* 2014;38: 497-504.

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Representación modificada de los ligamentos del hígado. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31-2. Página 25.

Figura 2. Representación modificada de la disposición anatómica del estómago, epiplón y flexura hepática. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31-3. Página 26.

Figura 3. Representación modificada de la Vena Porta y Sistema venoso hepático. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition; McGraw-Hill Publishing. p. 31-5; 2010. Página 28.

Figura 4. Configuración modificada de la arteria hepática común. HA, Arteria Hepática. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31-4. Página 29.

Figura 5. Representación modificada de la vasculatura intrahepática y biliar. Vista anterior. Cameron JL, Sandone C. Atlas of Gastrointestinal surgery, vol. 1. 2nd edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2007. p. 121 [Fig. 1]; the People's Medical Publishing House—USA, Shelton, CT. Página 30.

Figura 6. Imagen modificada de la vasculatura intrahepática y biliar. Vista posterior. Cameron JL, Sandone C. Atlas of Gastrointestinal surgery, vol. 1. 2nd edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2007. p. 121 [Fig. 1]; the People's Medical Publishing House—USA, Shelton, CT. Página 31.

Figura 7. Imagen modificada de la división de los lóbulos hepáticos según la clasificación funcional de Coinaud. Visión anterior y posterior. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31–3. Página 33.

Figura 8. Tipos de resecciones hepáticas según la clasificación establecida en el consenso de Brisbane. Guía clínica de Cirugía Hepática. Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán. 2004. Página 43.

Figura 9. Maniobra de Pringle. Página 55.

Figura 10. Reconstrucción 3D de paciente tras resección hepática. HGUCR. Página 63.

Figura 11. Imagen Coronal MIP de paciente tras resección hepática. HGUCR. Página 64.

Figura 12. Imagen planar modificada antes y después de la embolización de la vena porta derecha en la que se aprecia el aumento de tamaño de los lóbulos izquierdos y el aumento del número de receptores de asialoglycoproteína. Kubo S, Shiomi S, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Mikami S, Uenishi T, et al. Evaluation of the effect of portal vein embolization on liver function by 99m Tc-galactosyl human serum albumin scintigraphy. J Surg Res 2002;107:113–8; p. 132. Página 64.

Figura 13. Vial de Verde de Indocianina. Página 65.

Figura 14. Monitor LiMON. Página 70.

Figura 15. Sensor del LiMON. Página 70.

Figura 16. Transformación logarítmica de la caída en la concentración de ICG. Página 74.

Figura 17: Reconstrucción 3D mediante el software Extended Brilliance Workspace (Philips medical Systems, Nederland B.V.) Paciente del HGUCR tras ser sometido a resección hepática. Página 97.

Figura 18. Distribución del porcentaje del número de segmentos hepáticos resecados (N=44). Página 102.

Figura 19. Distribución del porcentaje del número de lesiones (Metástasis o implantaciones) halladas durante la intervención (N=44). Página 103.

Figura 20. Distribución de frecuencias de lobularidad. (N=44). Página 104.

Figura 21. Distribución de frecuencias en porcentaje de la histología anatómo-patológica. (N=44). Página 105.

Figura 22. Distribución de frecuencias en porcentaje de los márgenes libres en anatomía patológica. (N=44). Página 105.

Figura 23. Complicaciones postoperatorias en números absolutos. (N=44). Página 107.

Figura 24. Diagrama de cajas que representa el PDR (Tasa de eliminación plasmática) pre y postoperatorio en porcentajes (N=44). Página 108.

Figura 25. Curva ROC para Bilirrubina y Tiempo de Protrombina el Quinto día Postoperatorio (Gold Estándar) (N=44). Página 109.

Figura 26. Curva ROC para PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Preoperatorio y Postoperatorio(N=44). Página 109.

Figura 27. Curva ROC para GOT y GPT el Quinto día Postoperatorio (N=44). Página 110.

Figura 28. Diagrama de Dispersión PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Postoperatoria-Bilirrubina quinto día postoperatorio (N=44). Página 112.

Figura 29. Diagrama de Dispersión PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Postoperatoria-Tiempo de Protrombina quinto día postoperatorio (N=44). Página 112.

Figura 30. Diagrama de Dispersión PDR (Tasa de Eliminación Plasmática) Postoperatoria-Volumetría (N=44). Página 113.

Figura 31. Porcentaje de pacientes que reciben Quimioterapia Preoperatoria (N=44). Página 114.

Figura 32. Diagrama de cajas que representa los valores de ICG-PDR pre y postoperatorio en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44). Página 115.

Figura 33. Diagrama de cajas que representa los valores de la Volumetría en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44). Página 115.

Figura 34. Diagrama de cajas que representa los valores de la Bilirrubina el 5º día postoperatorio en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44). Página 116.

Figura 35. Diagrama de cajas que representa los valores del Tiempo de Protrombina el 5º día postoperatorio en función de si se ha recibido o no quimioterapia preoperatoria (N=44). Página 116.

TABLAS

Tabla 1. División de Primer Orden. Página 34.

Tabla 2. División de Segundo Orden. Página 34.

Tabla 3. Otras Resecciones Hepáticas Seccionales. Página 34.

Tabla 4. División de Tercer Orden. Página 34.

Tabla 5. Addendum. División alternativa de Segundo Orden (Basada en la Vena Porta). Página 35.

Tabla 6. Escala Child-Pugh. Página 48.

Tabla 7. Valores de Normalidad de los parámetros del monitor LiMON. Página 71.

Tabla 8. Valores demográficos de los pacientes (N=44). Página 100.

Tabla 9. Descriptivo de valores analíticos y de función hepática preoperatorios (N=44). Página 101.

Tabla 10. Tabla de frecuencias de la insuficiencia hepática preoperatoria. Página 101.

Tabla 11. Tabla de frecuencias de procedimientos laparoscópicos. Página 102.

Tabla 12 Descripción del sangrado intraoperatorio (N=44). Página 102.

Tabla 13. Tabla de frecuencias del drenaje de colección. Página 103.

Tabla 14. Tabla de frecuencias de la presencia de enfermedad extrahepática. Página 103.

Tabla 15. Tabla de frecuencias de Fuga biliar. Página 104.

Tabla 16. Tabla de frecuencias de valores postoperatorios (N=44). Página 106.

Tabla 17. Supervivencia a los seis meses. Página 106.

ANEXOS

ANEXO I

Anexo I: Hoja del Hospital para solicitar verde de indocianina

	MEDICAMENTOS EXTRANJEROS	GESTIÓN DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES ESPECIALES
---	---------------------------------	--

Fecha de solicitud: ____/____/____

Datos del Paciente

☐ NHC/NASS (*): _____ Sexo M F

Nombre y Apellidos(*): _____

Fecha de nacimiento (*): ____/____/____

(Etiqueta identificativa del paciente))

Datos del Tratamiento

Nombre comercial: _____

Principio activo (*): _____

Vía de administración: _____ Envases solicitados: _____

Dosis/día (*): _____ Duración prevista del tratamiento (*): _____

Justificación clínica

Indicación del tratamiento (*): _____

Enfermedad de base (*): _____

Observaciones

Datos del médico prescriptor

Nombre (*): _____ Apellidos (*): _____

Servicio médico (*): _____

NOTA: Para poder gestionar la presente solicitud a través de la nueva aplicación informática de la AEMPS se DEBERÁN CUMPLIMENTAR TODOS LOS CAMPOS SEÑALADOS (*).

Además la solicitud deberá ir acompañada de un INFORME CLÍNICO EN FORMATO ELECTRÓNICO (Word, PDF, JPG o GIF. Tamaño <5M) que podrá insertarse en la Historia Clínica electrónica (Mambrino®) mediante la funcionalidad de creación de documentos externos utilizando la tipología "Farmacia – Solicitud de Medicamento".

Firma del médico prescriptor:	Opciones: <input type="checkbox"/> La solicitud es urgente
-------------------------------	---

ANEXO II

Anexo II: RD 1015/2009

BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO

Núm. 174

Lunes 20 de julio de 2009

Sec. I. Pág. 60904

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

12002 *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.*

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, establece en su artículo 24 las garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales.

En el apartado 3 de dicho artículo, se posibilita la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos; este acceso a medicamentos en investigación se conoce como uso compasivo. Según lo previsto en el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, sería de aplicación en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado. Por las características de estas situaciones, el uso compasivo se circunscribe al ámbito hospitalario.

El citado Reglamento (CE) n.º 726/2004 establece la conveniencia de un enfoque común en los Estados miembros en materia de criterios y condiciones para el uso compasivo de nuevos medicamentos antes de su autorización, y contempla un procedimiento de consulta al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos estableciendo la posibilidad de elaborar protocolos de utilización con el objetivo de garantizar la equidad en el acceso a estos medicamentos en la Unión Europea. Dichos protocolos, denominados en este real decreto autorizaciones temporales de utilización, posibilitan, además, agilizar los trámites administrativos en estas situaciones clínicas comprometidas, ya que los pacientes que reúnan los requisitos indicados en el mismo podrían acceder al medicamento sin necesidad de una autorización individualizada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El artículo 24, apartado 3, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, señala así mismo que el Ministro de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, lo que en cualquier caso tendrá carácter excepcional.

Este precepto tiene su origen en el hecho de que existen algunas circunstancias en las que los datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico para un medicamento ya autorizado,

no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento. Ello puede ser especialmente relevante en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento. También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Estos usos excepcionales de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas caen dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización caso por caso. No obstante, existen ciertas situaciones en las que es recomendable que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emita una recomendación basada en la evidencia disponible en materia de eficacia y seguridad.

Hasta la fecha, el uso en condiciones diferentes de las autorizadas en el ámbito hospitalario, estaba sujeto al régimen establecido para el uso compasivo de medicamentos en investigación, por lo que es necesario establecer un procedimiento diferenciado para estas dos situaciones.

Por otra parte, el artículo 24, en su apartado 4, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, establece la posibilidad de autorizar la importación de medicamentos no autorizados y destinados a su utilización en España, siempre que estén legalmente autorizados en otros países, cuando ello resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta o por situaciones de desabastecimiento.

En todos estos casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe aplicar escrupulosamente lo establecido por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, que establece el derecho del paciente o usuario a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, entre las opciones clínicas disponibles y establece asimismo las condiciones para obtener el consentimiento del paciente tras proporcionarle la información pertinente.

En el marco del Plan de Reducción de Cargas Administrativas y de Mejora de la Regulación, es necesario simplificar las cargas administrativas para los solicitantes y aprovechar las ventajas que aportan las tecnologías de la información y la comunicación. Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios posibilitará la presentación telemática de las solicitudes contempladas en esta disposición y elaborará las instrucciones que recojan los modelos de solicitud simplificados.

Este real decreto tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución y se adopta en desarrollo del artículo 24, apartados 3 y 4, y disposición final quinta de la Ley 29/2006, de 26 de julio, por lo que, junto con las disposiciones sobre dispensación de medicamentos que regulan los artículos 26 y 40 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, se completa el desarrollo reglamentario del artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, sin perjuicio de la aplicación directa de su apartado 5 en los casos de propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos o químicos, toxinas o radiación nuclear.

Finalmente, en el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Política Social, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 19 de junio de 2009.

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. En aplicación de lo dispuesto en los apartados 3 y 4 del artículo 24 de la Ley 29/2006, 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, mediante este real decreto se establecen:

- a) Los requisitos para el uso compasivo, en condiciones excepcionales, de medicamentos en fase de investigación clínica en pacientes que no formen parte de un ensayo clínico.
 - b) Las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional.
 - c) El acceso de medicamentos no autorizados en España siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados.
2. Queda excluido del ámbito de aplicación de este real decreto la utilización de un medicamento cuando su objetivo sea la investigación. Dicha práctica deberá considerarse como un ensayo clínico y seguir la normativa al respecto.

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de este real decreto se entenderá por:

1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.
2. Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.
3. Acceso a medicamentos no autorizados en España: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.

Artículo 3. *Garantías de transparencia.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante la Agencia) asegurará el acceso a sus decisiones y recomendaciones contempladas en este real decreto a los centros sanitarios, a las autoridades competentes de las comunidades autónomas, al titular de la autorización de comercialización del medicamento o su representante, al solicitante de la autorización de comercialización o al promotor del medicamento en investigación, preservando, en todo caso, el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Artículo 4. *Cobertura de responsabilidad.*

La cobertura de la responsabilidad por los daños derivados de los supuestos previstos en este real decreto se regirá por lo dispuesto en el artículo 46 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.

Artículo 5. *Importaciones.*

Cuando los medicamentos destinados a los usos regulados en este real decreto, requieran ser importados, tal circunstancia deberá constar en las solicitudes previstas en los capítulos II y IV.

Artículo 6. *Presentación telemática de las solicitudes.*

Las solicitudes contempladas en este real decreto, salvo en casos excepcionales y debidamente justificados, se presentarán por vía o medios telemáticos a la Agencia conforme a lo previsto en el artículo 27.6 de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos.

Asimismo, las solicitudes deberán preservar el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

CAPÍTULO II

Uso compasivo de medicamentos en investigación

Artículo 7. Acceso al uso compasivo de medicamentos en investigación.

1. De acuerdo con los requisitos establecidos en este capítulo, la Agencia podrá autorizar el uso compasivo de medicamentos en investigación, cuando se verifiquen los supuestos recogidos en la definición dada a este término en el artículo 2.1.

Con carácter previo, el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización deberán manifestar su disposición a suministrar el medicamento en investigación para uso compasivo, así como cualquier otra información relevante al respecto.

2. El acceso al uso de medicamentos en investigación podrá efectuarse mediante uno de los siguientes procedimientos:

a) Autorización de acceso individualizado.

b) Autorizaciones temporales de utilización.

Artículo 8. Procedimiento para la autorización de acceso individualizado.

1. El centro hospitalario solicitará el acceso a medicamentos en investigación de forma individualizada a la Agencia, previo visto bueno de la Dirección del centro. La solicitud se acompañará de la siguiente documentación:

a) El informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente. El informe deberá adjuntar la documentación que apoye la necesidad de administrar el medicamento al paciente (motivo por el que no puede tratarse de forma satisfactoria con las alternativas terapéuticas autorizadas, datos que apoyan el uso del medicamento para el paciente y razones por las cuales el paciente no puede ser incluido en un ensayo clínico). Deberá indicarse la duración prevista del tratamiento.

b) La conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.

c) El número de envases requeridos.

2. El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.

3. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud.

4. Cuando la Agencia considere que no puede autorizarse el acceso individualizado, deberá ponerlo en conocimiento del solicitante, a fin de que en un plazo de 10 días pueda efectuar las alegaciones y aportar la documentación que estime oportuna.

Artículo 9. Autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico.

1. La Agencia podrá dictar una resolución de autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico, en los casos de medicamentos que estén en una fase avanzada de la investigación clínica encaminada a sustentar una autorización de comercialización, o para los que se haya solicitado la autorización de comercialización, y siempre que se prevea su utilización para un grupo significativo de pacientes.

2. La autorización temporal de utilización incluirá los requisitos y las condiciones en las cuales puede utilizarse el medicamento en investigación fuera del marco de un ensayo clínico sin necesidad de solicitar una autorización de acceso individualizado para cada paciente, y se pondrá a disposición de los interesados.

3. El promotor de los ensayos clínicos o el solicitante de la autorización de comercialización colaborará con la Agencia para establecer las condiciones de utilización, sobre la base de los resultados procedentes de la investigación clínica en marcha.

4. La dirección del centro hospitalario donde se administre el tratamiento garantizará, previo visto bueno a la aplicación de la autorización temporal de utilización en su centro, que el paciente para el que se propone la utilización del medicamento cumple las condiciones establecidas en la autorización temporal de utilización, y se asegurará de que se obtiene su consentimiento informado por escrito antes de la administración del medicamento conforme lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Deberá asimismo, y a efectos informativos, comunicar a la Agencia cada uno de los pacientes que se acogen a la autorización temporal de utilización.

Artículo 10. Actuaciones de la Agencia.

La Agencia, en el acceso a medicamentos en investigación fuera del marco de un ensayo clínico, será responsable de:

- a) Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos en investigación.
- b) Elaborar y otorgar las autorizaciones temporales de utilización, para cuya elaboración podrá contar con su red de expertos, y tendrá en cuenta los dictámenes de la Agencia Europea de Medicamentos.
- c) Modificar, suspender o revocar las autorizaciones temporales de utilización cuando nuevos datos científicos así lo aconsejen para garantizar la seguridad del paciente y la adecuada utilización del medicamento.
- d) Notificar las autorizaciones temporales de utilización a la Agencia Europea de Medicamentos, según lo previsto en el artículo 83 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.
- e) Comunicar a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización de comercialización, las autorizaciones temporales de utilización y los problemas de seguridad que aparezcan con los usos contemplados en este capítulo.
- f) Fomentar y facilitar la inclusión de pacientes para los cuales se ha solicitado la utilización de un medicamento en investigación por uso compasivo, en los ensayos clínicos promovidos en relación con el mismo.
- g) Autorizar la importación del medicamento, en su caso.
- h) Establecer un sistema de información que posibilite el acceso de las autoridades competentes de las comunidades autónomas a las autorizaciones individuales.
- i) Comunicar al promotor de los ensayos clínicos o al solicitante de la autorización de comercialización las sospechas de reacciones adversas graves en un plazo de 15 días desde su recepción.

Artículo 11. Obligaciones del médico responsable del tratamiento y de la dirección del centro hospitalario.

1. El médico que solicite el acceso a un medicamento en investigación para pacientes no incluidos en un ensayo clínico será responsable de:

- a) Elaborar el informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, incluyendo posología y duración prevista. En el informe deberá quedar claramente justificado el motivo por el que no se considera adecuada la administración de medicamentos autorizados para el tratamiento de dicha condición médica y la falta de alternativas terapéuticas.
- b) Informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento informado por escrito o, en su caso, el de su representante, conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- c) Notificar de forma inmediata las sospechas de reacciones adversas graves a la Agencia.
- d) Cumplimentar los formularios específicos de recogida de datos de seguimiento cuando así se establezca en la autorización individual o en la autorización temporal de utilización.
- e) Proporcionar a la Agencia cualquier información que solicite relativa a los resultados del tratamiento.

2. La solicitud para el acceso individualizado y el uso del medicamento en las condiciones establecidas en la autorización temporal de utilización deberá contar con el visto bueno de la dirección del centro hospitalario. En el caso de las autorizaciones temporales de utilización, el centro deberá comprobar que el paciente cumple con las condiciones establecidas en la misma; en caso de solicitudes individuales, deberá obtener la conformidad expresa del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización cuando así se requiera.

El centro sanitario se asegurará de que en todos los casos se recaba el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante antes de la administración del medicamento.

Artículo 12. Obligaciones del promotor de los ensayos clínicos o solicitante de la autorización de comercialización.

El promotor de los ensayos clínicos o solicitante de la autorización de comercialización del medicamento en investigación, en el acceso a medicamentos en investigación por parte de pacientes no incluidos en un ensayo clínico, será responsable de:

- a) Colaborar con la Agencia en definir las condiciones de las autorizaciones temporales de utilización, en base a los resultados disponibles de eficacia y seguridad.
- b) Notificar a la Agencia de forma inmediata cualquier dato relativo a la seguridad del medicamento que pudiera tener impacto a efectos de las autorizaciones de uso compasivo.
- c) Comunicar a la Agencia los casos en los que se requiere su conformidad expresa previa al suministro del medicamento.
- d) Confirmar a la Agencia la disponibilidad del medicamento para los pacientes que cumplan las condiciones de la autorización temporal de utilización hasta el momento de la comercialización del medicamento o el fin de la autorización temporal de utilización, y garantizar el suministro.

CAPÍTULO III

Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas

Artículo 13. *Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España.*

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

2. La Agencia podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante.

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, siguiendo las recomendaciones de uso emitidas por la Agencia, responderá en todo caso a los requisitos establecidos en el apartado anterior.

3. Las recomendaciones que emita la Agencia se tendrán en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios.

Artículo 14. *Actuaciones de la Agencia.*

La Agencia, en el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, será responsable de:

- a) Elaborar recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13. Dichas recomendaciones se basarán en los datos de eficacia y seguridad disponibles, revisándose asimismo los resultados de los ensayos clínicos de los que tenga conocimiento y el plan de gestión de riesgos del medicamento. Para su elaboración, la Agencia podrá contar con su red de expertos y recabar información del titular de la autorización de comercialización.
- b) Establecer un sistema de intercambio de información con las autoridades competentes de las comunidades autónomas.
- c) Revisar las recomendaciones cuando los nuevos datos así lo aconsejen.
- d) Informar al titular de la autorización de comercialización sobre las recomendaciones de uso.
- e) Notificar las sospechas de reacciones adversas al titular de la autorización de comercialización, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Artículo 15. *Obligaciones del médico responsable del tratamiento.*

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- a) Informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.
- c) Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

Artículo 16. Obligaciones del titular de la autorización de comercialización del medicamento.

El titular de la autorización de comercialización del medicamento estará obligado a:

- a) Notificar las sospechas de reacciones adversas de las que tenga conocimiento de acuerdo con el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.
- b) No realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que, de forma indirecta, pudiera estimular su uso.
- c) Proporcionar a la Agencia cualquier información relativa al medicamento que pudiera tener un impacto a efectos de las recomendaciones de uso.

CAPÍTULO IV

Medicamentos no autorizados en España

Artículo 17. Requisitos para solicitar la autorización del uso de medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países.

La Agencia podrá autorizar con carácter excepcional, el acceso a medicamentos no autorizados en España y destinados a su utilización en España cuando se den las siguientes condiciones:

- a) Que no se encuentre el medicamento autorizado en España con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente.
- b) Que no exista en España medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente.

Asimismo podrá autorizar el acceso a medicamentos que estando autorizados en España no se encuentren comercializados, siguiendo los procedimientos que se establecen en este capítulo.

Artículo 18. Procedimiento para el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.

1. La solicitud de acceso individualizado a un medicamento no autorizado en España se presentará a la Agencia a través de las Consejerías de Sanidad o centros designados por estas o de la dirección del centro hospitalario, y deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Prescripción facultativa del medicamento acompañada de un informe clínico que motive la necesidad del tratamiento para el paciente y especifique la duración estimada de tratamiento.
- b) El número de envases requeridos.
- c) Documentación científica que sustente el uso del medicamento para la indicación terapéutica solicitada, en los casos excepcionales en que esta difiera de la recogida en la ficha técnica del país de origen, junto con la conformidad del laboratorio titular si así se requiere.

Cuando resulte necesaria la obtención de un medicamento no autorizado en España por causa de desabastecimiento de la alternativa autorizada en España, la Agencia podrá autorizar la importación del mismo sin necesidad de que la solicitud se acompañe de la documentación contemplada en el presente apartado.

2. El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.

3. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud.

4. Cuando la Agencia considere que no puede autorizarse el acceso individualizado, deberá ponerlo en conocimiento del solicitante, a fin de que en un plazo de 10 días pueda efectuar las alegaciones y aportar la documentación que estime oportuna.

Artículo 19. *Procedimiento para el acceso a medicamentos no autorizados en España a través de un protocolo de utilización.*

1. La Agencia podrá elaborar protocolos que establezcan las condiciones para la utilización de un medicamento no autorizado en España cuando se prevea su necesidad para una subpoblación significativa de pacientes. Dichos protocolos de utilización podrán realizarse a propuesta de las autoridades competentes de las comunidades autónomas.
2. Las consejerías de sanidad o centros designados por éstas o la dirección del centro hospitalario solicitarán a la Agencia la cantidad de medicamento necesaria, indicando que el paciente se ajusta al protocolo de utilización establecido. En estos casos no será necesaria una autorización individual por parte de la Agencia.

Artículo 20. *Actuaciones de la Agencia.*

La Agencia será responsable de:

- a) Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.
- b) Elaborar el protocolo de utilización para el acceso al medicamento no autorizado en España, y modificarlo cuando los datos científicos o las autorizaciones de nuevos medicamentos así lo requieran, informando al titular de la autorización de comercialización (o la figura legal que corresponda).
- c) Autorizar la importación del medicamento.
- d) Poner a disposición de las autoridades competentes de las comunidades autónomas los protocolos de utilización para su conocimiento y difusión a los centros sanitarios establecidos en su territorio, así como información sobre las autorizaciones individuales de uso.

Artículo 21. *Obligaciones del médico.*

1. El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- a) Prescribir y elaborar el informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, que incluirá los motivos por los que no se considera adecuado para el paciente la administración de medicamentos autorizados, la pauta posológica y la duración prevista de tratamiento. En los casos excepcionales en los que las condiciones del paciente difieran de las recogidas en la ficha técnica del país de origen, se aportará además documentación científica que apoye el uso del medicamento para las condiciones solicitadas.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas conforme a lo establecido en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en lo que respecta al procedimiento de notificación de las sospechas de reacciones adversas.
- c) Informar al paciente en términos comprensibles acerca de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- d) Garantizar, en su caso, que los pacientes tratados cumplen con las condiciones del protocolo de utilización autorizado, y cumplimentar los formularios de recogida de datos de seguimiento cuando así se requiera.

Artículo 22. *Obligaciones del titular de la autorización de comercialización.*

El titular de la autorización de comercialización en el país de origen (o la figura legal que corresponda) estará obligado a:

- a) Aportar la documentación que le requiera la Agencia.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de las que tuviera conocimiento según lo establecido en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en lo que respecta al procedimiento de notificación de las sospechas de reacciones adversas.
- c) Confirmar a la Agencia la disponibilidad del medicamento para el que se solicita el acceso individual o a través de protocolo, y garantizar el suministro.
- d) No realizar promoción del uso del medicamento.
- e) Garantizar que el medicamento vaya destinado exclusivamente a los centros solicitantes.

Disposición adicional única. *Elaboración de instrucciones para la solicitud de medicamentos.*

La Agencia elaborará instrucciones donde se recojan los modelos de solicitud de acceso a los tipos de medicamentos previstos en este real decreto.

Disposición transitoria única. *Presentación de solicitudes por medios telemáticos.*

La presentación de las solicitudes previstas en este real decreto podrá efectuarse durante el plazo de 1 año desde la entrada en vigor del mismo por cualquiera de los medios previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. Transcurrido dicho plazo las solicitudes se presentarán en la forma prevista en el artículo 6.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Desarrollo normativo.*

Se autoriza al titular del Ministerio de Sanidad y Política Social para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en la Embajada de España en Singapur, el 19 de junio de 2009.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Política Social,
TRINIDAD JIMÉNEZ GARCÍA-HERRERA

ANEXO III

Anexo III: Ficha técnica del verde de indocianina

TRADUCCIÓN JURADA DEL ALEMÁN

página 1 de 4

Datos técnicos (resumen de las características del producto)

PULSION
Medical Systems

ICG-PULSION®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO
ICG-PULSION®
5 mg/ml (una vez reconstituido)
Polvo para preparación de solución
inyectable
Principios activos verde de
indocianina y sal monosódica.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y
CUANTITATIVA**
1 ml de solución reconstituida para
inyección contiene 5 mg. de verde de
indocianina y sal monosódica
Excipientes: ver 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA
Polvo para preparación de solución
inyectable.
Polvo de color verde oscuro

4. DATOS CLÍNICOS
4.1. Indicaciones terapéuticas:
Este producto es un agente de
diagnóstico

Indicaciones diagnósticas:
**Diagnóstico del sistema
cardiovascular y de la
microcirculación:**

- Medición del gasto cardíaco y del
volumen sistólico
- Medición del volumen sanguíneo
circulante
- Medición del flujo sanguíneo
cerebral

Diagnóstico de la función hepática:
• Medición de la función hepática
excretora

Angiografía oftalmológica:
• Medición del flujo sanguíneo de
la coroides

**4.2. Posología y forma de
administración:**
Antes de su uso el polvo tiene que
reconstituirse con agua para
inyección, ver sección 6.6

El uso diagnóstico de ICG-PULSION
debe realizarse bajo la supervisión de
un médico. ICG-PULSION se inyecta
de forma intravenosa mediante una
aguja hipodérmica, un catéter central,
periférico o cardíaco.

La posología y forma de
administración de ICG-PULSION son
determinantes para la calidad de las
mediciones de concentración. En
general para lograr unas curvas de
disolución del indicador de primer
paso mejores se debe realizar la
inyección lo más cerca posible del
vaso, órgano o tejido que interese
para el diagnóstico.

En el caso de inyección periférica,
ésta debe aplicarse inmediatamente
después de colocar el compresor y
además se debe mantener el brazo
en alto tras retirarlo. Sólo así se
garantiza que el colorante se
transporte rápidamente y que la
inyección periférica sea casi tan
efectiva como la inyección venosa
central.

Posología
Niños

No se recomienda el uso de ICG-
PULSION para la medición de la

función hepática en niños por falta de
datos

Dosis individuales por medición en
adultos, ancianos y niños:

**Diagnóstico del sistema
cardiovascular y de la
microcirculación:**

De 0,1 a 0,3 mg. por kilo de peso
corporal en forma de inyección en
bolus

Diagnóstico de la función hepática:
De 0,25 a 0,5 mg. por kilo de peso
corporal en forma de inyección en
bolus

Angiografía oftalmológica:
De 0,1 a 0,3 mg. por kilo de peso
corporal en forma de inyección en
bolus

Dosis diaria total:

**Adultos, ancianos y adolescentes
de 11 a 18 años:**

La dosis diaria total de ICG-PULSION
debe estar por debajo de 5 mg. por
kilo de peso corporal

Niños entre 2 y 11 años:

La dosis diaria total de ICG-PULSION
debe estar por debajo de 2,5 mg. por
kilo de peso corporal

Niños entre 0 y 2 años:

La dosis diaria total de ICG-PULSION
debe estar por debajo de 1,25 mg.
por kilo de peso corporal

Técnica de medición

Los máximos de absorción y emisión
del verde de indocianina se sitúan
ambos en la gama de infrarrojos
próxima, siendo el máximo de
absorción 800 nm y el máximo de
emisión para mediciones de
fluorescencia 830 nm.

En ensayos in-vitro se ha constatado
que ICG-PULSION permanece
estable durante varios días en el
suero humano. El verde de
indocianina diluido en agua no
presenta un detenore demostrable
únicamente durante un período de
pocas horas.

**Diagnóstico del sistema
cardiovascular, de la
microcirculación y de la función
hepática:**

Las áreas bajo la curva de primer
paso el tiempo de transición, la vida
media, la tasa de eliminación
plasmática y la tasa de retención de
ICG-PULSION se pueden determinar
mediante los siguientes métodos:

- a) no invasivo: mediante
densitometría del colorante o
espectroscopia próxima de
infrarrojos
- b) invasivo mediante sondas o
catéteres de fibra óptica en
vasos adecuados
- c) convencional determinando la
concentración del verde de
indocianina ya sea mediante la
succión continua de la sangre
heparinizada con un
densitómetro de cubeta o bien
mediante muestras de sangre y

medición de la concentración
plasmática en el fotómetro

La microcirculación se puede
representar y cuantificar mediante la
video-angiografía fluorescencia por
infrarrojos.

Angiografía oftalmológica:

El flujo sanguíneo del fondo del ojo
puede representarse y cuantificarse
mediante la angiografía
fluorescencia oftalmológica

4.3. Contraindicaciones:

ICG-PULSION está contraindicado en
pacientes con una hipersensibilidad
al verde de indocianina o al yoduro
de sodio, a no ser que se tomen
medidas de precaución especiales.

Debido a su contenido en yodo ICG-
PULSION no se puede utilizar en
pacientes que sufran de alergia al
yodo

Asimismo tampoco se podrá usar
ICG-PULSION en pacientes con
hipertiroidismo manifiesto, adenomas
tiroides autónomos o autonomías
tiroides focales o difusas

En el caso de que ICG-PULSION
haya ocasionado una intolerancia en
alguna inyección previa, no se puede
volver a utilizar ya que puede
producir reacciones anafilácticas
severas

Ya que se ha podido demostrar en
ensayos in-vitro que el verde de
indocianina reprime la unión de la
bilirrubina con la proteína plasmática,
no se debe aplicar ICG-PULSION en
bebés prematuros y recién nacidos a
los que se les haya indicado una
exanguinotransfusión debido a una
hiperbilirrubinemia

**4.4. Advertencias y precauciones
especiales de empleo:**

• Debido a que ICG-PULSION puede
provocar reacciones anafilácticas
severas (ver 4.8 reacciones
adversas), sólo puede aplicarse bajo
la supervisión de un médico. Debe
estar todo dispuesto para una
reanimación

Medidas de urgencia en caso de
reacción anafiláctica:

**Fase 1: reacciones cutáneas (rubor,
eritema, urticaria, edema),
reacciones generales (nerviosismo
cefalea)**

Interrumpir la administración de ICG-
PULSION, dejar el catéter o cánula
de inyección en la vena, y
proporcionar en caso de ser
necesario antihistamínicos o
suplemento de oxígeno

**Fase 2: taquicardia, hipertensión
arterial**

Antihistamínicos, glucocorticoides
(p.ej. 100 mg prednisona i.v.), en
caso de ser necesario suplemento de
oxígeno.

Daniel Escudero Ámez
Intérprete - Traductor Jurado de Alemán
N.º I. F. 72.047.325-D
P.º General, Dávila, 242 B - 9.º A
Teléfs.: (+34) 619 775 113 - 942 038 644
39006 SANTANDER

TRADUCCIÓN JURADA DEL ALEMÁN

página 2 de 4

Datos técnicos (resumen de las características del producto)

PULSION
Medical Systems

ICG-PULSION®

Fase 3: choque anafiláctico, broncoespasmo
Adrenalina (fraccionada 0,1 mg. i.v.), glucocorticoide (p.ej. 500-1000 mg prednisolona i.v.), sustitución de volumen, en caso de broncoespasmo prevalente: simpatomiméticos β_2 y teofilina, en caso de ser necesario intubación y ventilación asistida con oxígeno al 100 %

Fase 4: parada cardiorrespiratoria
Reanimación cardiopulmonar

Uso simultáneo con betabloqueadores

ICG-PULSION debe aplicarse con precaución en pacientes que se encuentren en terapia con betabloqueadores. Los síntomas del choque anafiláctico se pueden ver intensificados debido a la terapia con betabloqueadores. Debido a la inhibición competitiva de la noradrenalina liberada por el nervio a los adrenoreceptores beta puede que no se libere suficiente noradrenalina en caso de choque anafiláctico.

• Ya que se han documentado reacciones adversas por usar verde de indocianina en pacientes con insuficiencia renal avanzada, la indicación para el uso de ICG-PULSION en estos pacientes debe ser especialmente estricta.

• Los preparados con heparina y bisulfito sódico reducen el máximo de absorción del verde de indocianina en plasma y en sangre completa; por lo que tales preparados no deben usarse como anticoagulante en las muestras de sangre que se van a analizar.

• El verde de indocianina es estable en plasma y sangre completa, por lo que las muestras obtenidas de forma discontinua pueden seguir siendo analizadas después de horas. El tratamiento de la solución del colorante debe llevarse a cabo en condiciones estériles.

• El contenido en yodo de ICG-PULSION puede influir en las pruebas de función tiroidea que se lleven a cabo antes o después de su uso. Por ello debe transcurrir al menos una semana tras el uso de ICG-PULSION antes de realizar exámenes de captación de yodo marcado radiactivamente.

ICG-PULSION se debe utilizar justo después de la reconstitución de la solución. Se debe desechar todo remanente.

ICG-PULSION sólo puede ser utilizado por médicos que tengan experiencia en la angiografía fluoresceínica, el diagnóstico de la función hepática o el diagnóstico del sistema cardiovascular y de la microcirculación.

Antes de inyectar ICG-PULSION debe asegurarse de que la aguja ha sido introducida correctamente en la vena. Si el preparado penetra los tejidos adyacentes debe interrumpirse la inyección inmediatamente.

Se recomienda dejar la aguja al menos 5 minutos en el lugar de la inyección para disponer en caso de emergencia de una vía de acceso venosa. Esto ha de ser así en especial si en ocasiones previas el verde de indocianina provocó malestar y/o vómitos, o si el paciente sufre alguna alergia a alimentos o medicamentos, eccemas, asma o rinitis. Se debe tener listo un set de emergencia, p.ej. con epinefrina 0,1%, antihistamínicos, corticosteroides, aminofilina y oxígeno.

Los test de tolerancia a ICG-PULSION que se hayan realizado sin problemas con anterioridad no son una garantía absoluta para el uso del producto.

Los exámenes oculares que se tengan previstos, como p.ej. la evaluación de la agudeza visual, deben realizarse antes del uso de ICG-PULSION.

Se puede proporcionar a los pacientes sensibles algún remedio para evitar el mareo y las náuseas, así como proceder lentamente con la inyección.

Durante la inyección hay que prestar especial atención a que la solución inyectable no pase al tejido, pues puede provocar daños graves al mismo. Si esto sucediera pueden surgir dolores fuertes en la zona de la inyección y en las zonas adyacentes que se prolonguen durante horas. En caso de que la solución penetre en el tejido se debe interrumpir inmediatamente la inyección, tratar el tejido afectado y calmar el dolor.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Consulte la sección 6.6 para informarse sobre posibles interacciones con disolventes. El aclaramiento del verde de indocianina puede verse alterado por medicamentos que influyan en la función hepática.

Probenecid y algunos de sus metabolitos pueden vertirse a la biliar y reducir con ello la secreción biliar del verde de indocianina. Esto se puede reflejar en resultados más bajos en los tests de función hepática con verde de indocianina.

El uso simultáneo de diferentes medicamentos e inyectables puede influir en la absorción del verde de indocianina. La siguiente lista

muestra las interacciones con otros medicamentos:

Atenuación de la absorción:

- Anticonvulsivos
- Sustancias con bisulfito
- Halopendol
- Heroina
- Meperidina
- Metamizol
- Metadona
- Morfina
- Nitrofurantoina
- Alkaloides del opio
- Fenobarbital
- Fenitbutazona

Intensificación de la absorción:

- Ciclopropano
- Probenecid
- Rifamicina

4.6. Uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo

En un número reducido de casos (12) en los que se usó verde de indocianina en mujeres embarazadas que se encontraban entre la duodécima y trigésimo octava semana de gestación, no se han presentado efectos no deseados provocados por el verde de indocianina en el embarazo o la salud del feto/neonato. A día de hoy no se dispone de más datos epidemiológicos.

No se realizaron estudios sobre reproducción (ver 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para las personas. Por ello ICG-PULSION sólo se debe utilizar en mujeres embarazadas tras una indicación meticulosa. Se debe evitar el uso reiterado en el mismo día en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce en qué medida este producto pasa a la leche materna. Debido a que muchos productos pasan a la leche materna se requiere mucha precaución a la hora de recetar verde de indocianina a mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:

ICG-PULSION no tiene ningún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo la midriasis necesaria para la realización de la angiografía con ICG-PULSION afecta a la visión y por lo tanto a la capacidad de reacción durante la conducción y el manejo de maquinaria. Se debe advertir a los pacientes de que después de la midriasis y hasta que no recuperen la normalidad en la vista, no podrán conducir vehículos, trabajar sin sujeción segura o manejar maquinaria peligrosa.

4.8. Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (>1/10)
Frecuentes (>1/100 a <1/10)

Daniel Escudero Ámez
Intérprete - Traductor Jurado de Alemán
N. I. F. 72.047 325-D
P.º General Dávila, 242 B - 9.º A
Teléfs.: (+34) 619 775 113 - 942 038 644
39006 SANTANDER

TRADUCCIÓN JURADA DEL ALEMÁN

página 3 de 4

Datos técnicos (resumen de las características del producto)

PULSION
Medical Systems

ICG-PULSION®

Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)

Se han observado reacciones anafilácticas o urticaria en pacientes con y sin historia de alergia al yoduro.

En casos muy raros (<1/10.000) se ha descrito un espasmo coronario.

Se conoce que en casos muy raros (<1/10.000) se ha presentado malestar y efecto anafiláctico o anafiláctico tras la inyección del preparado con verde de indocianina. En pacientes con insuficiencia renal terminal la incidencia de reacciones anafilácticas resulta ser mayor. Se pueden presentar los siguientes síntomas: nerviosismo, calor, malestar, prurito, urticaria, edema facial, taquicardia, sofoco, hipotensión, dificultad respiratoria, broncoespasmo, laringoespasma, parada cardiorrespiratoria y muerte. La reacción anafiláctica puede ir acompañada de una hipereosinofilia (ver 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9. Sobredosis:

Hasta la fecha no se han descrito casos de sobredosis ni cambios en los valores de laboratorio causados por una sobredosificación de ICG-PULSION.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Otros agentes de diagnóstico
Código ATC V04CX

El principio activo de ICG-PULSION es:
4-(2-[7-[1,1-Dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-2,3-dihidro-1H-benz[e]indol-2-yliden]hepta-1,3,5-trienyl]-1,1-dimethyl-1H-benz[e]indol-3-yl)butan-1-sulfonat, sal sódica (= verde de indocianina, sal monosódica).

Su fórmula química es:
 $C_{29}H_{27}N_3NaO_6S_2$

Su peso molecular es 774,96 dalton

El verde de indocianina muestra en sangre y plasma sanguíneo un máximo de absorción claramente definido en la franja de infrarrojos de 800 nm. En esta longitud de onda la densidad óptica de la hemoglobina oxigenada en la sangre es casi igual a la de la hemoglobina reducida. Por ello es posible determinar la concentración de verde de indocianina en sangre, plasma y suero, independientemente del grado de saturación de oxígeno, por encima del grado de la densidad óptica a 800 nm.

El verde de indocianina hace posible el registro de la curva de disolución del indicador tanto con fines diagnósticos como científicos.

El verde de indocianina no muestra ningún efecto farmacológico tras su inyección intravenosa.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Después de su inyección intravenosa el verde de indocianina no experimenta ninguna circulación extrahepática o enterohepática significativa. Mediciones simultáneas de concentración en sangre arterial y venosa mostraron una absorción de colorante insignificante a través de los riñones, tejidos periféricos o pulmones. En sujetos sanos no se pudo detectar el verde de indocianina ni en la urina ni en el líquido cefalorraquídeo. El verde de indocianina no atraviesa la barrera placentaria. El volumen de distribución equivale al volumen sanguíneo. Tras aplicación oral o rectal el verde de indocianina no es absorbido por el intestino.

Unión a proteínas

Tras la inyección intravenosa el verde de indocianina se une rápidamente a las proteínas plasmáticas; la apolipoproteína B beta es la proteína transportadora principal (95 %).

Metabolismo

El verde de indocianina no experimenta ninguna metabolización en el organismo.

Eliminación

La eliminación plasmática es bifásica con una semivida de eliminación inicial $t_{1/2}$ de 3-4 minutos y una segunda fase con una $t_{1/2}$ dependiente de la dosis de aproximadamente 60-80 minutos. La extracción del verde de indocianina del plasma es llevada a cabo exclusivamente por las células del parénquima hepático con una tasa de absorción máxima de aproximadamente 0,1 mg/min/kg. Se elimina en la bilis completamente sin metabolizar ni conjugarse. Dependiendo de la cantidad inyectada el máximo de concentración en la bilis se alcanzará en un periodo comprendido entre 30 minutos y 2 horas.

Tras el cierre de los conductos biliares el colorante se vuelve a encontrar, con independencia de la bilis en la lina hepática. Este hallazgo señala que la mucosa de la vesícula impide la difusión del colorante.

Debido a que el verde de indocianina no es reabsorbido por el tracto gastrointestinal no es posible la circulación enterohepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La LD₅₀ tras una única inyección intravenosa es de 87 mg por kilo de peso corporal en ratas, de 60 mg por kilo de peso corporal en ratones y entre 50 mg y 80 mg por kilo de

peso corporal en conejos. Después de su reconstitución con agua para inyecciones y su inyección intraperitoneal en ratones resultó una LD₅₀ de 650 mg por kilo de peso corporal.

Genotoxicidad

Las pruebas de mutagenicidad (test de Ames, ensayo de mutación genética, timidina-cuinasal TK⁺, células del linfoma del ratón L5178Y, ensayo de aberración cromosómica en las células V79 del hamster chino) demostraron que el verde de indocianina no presenta ninguna propiedad mutagénica.

En cuanto a los efectos tóxicos sobre la reproducción y las propiedades teratogénicas o carcinogénicas del verde de indocianina no hay datos disponibles sobre estudios en animales, sin embargo la experiencia de décadas aplicando el verde de indocianina en humanos no ha producido hasta el momento ningún indicio de tales propiedades.

Fototoxicidad

En estudios experimentales con animales y ensayos in-vitro con células humanas del epitelio pigmentario de la retina se observó una toxicidad ocular cuando se aplica de forma localizada en el ojo o bien cuando se incuban las células con verde de indocianina. En las angiografías oftalmológicas en que se inyecta verde de indocianina en vena y se llega al ojo por vía sistémica no se han descrito hasta el momento daños de la retina ni defectos en el campo de visión.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes:

El vial con el polvo no contiene ningún excipiente.

6.2. Incompatibilidades:

Este producto no puede diluirse en soluciones salinas (sal de cocina, solución Ringer, etc.), ya que se pueden producir precipitaciones del colorante.

ATENCIÓN: Este producto no puede mezclarse con otros medicamentos, a excepción de los productos enumerados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez:

3 años

La solución inyectable reconstituida debe protegerse de la luz y ser utilizada inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación:

No almacenar a más de 30 °C. Conservar los viales en el envase para proteger el contenido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:

Recipiente: vial de color marrón (tipo de cristal I)
Cierre: tapón de goma (bromobutilo de color gris)

Daniel Escudero Ámez
Intérprete - Traductor Jurado de Alemán
N.º I. F. 72.047.325-D
P.º General Dávila, 242 B - 9.º A
Teléfs.: (+34) 619 775 113 - 942 038 644
39006 SANTANDER

TRADUCCIÓN JURADA DEL ALEMÁN

página 4 de 4

Datos técnicos (resumen de las características del producto)

PULSION
Medical Systems

ICG-PULSION®

con caperuza de aluminio
cerrado con una caperuza
azul de polipropileno

Envase con 5 viales, cada uno de 25
mg. de polvo para solución
inyectable.

Envase con 5 viales, cada uno de 50
mg de polvo para solución
inyectable.

5.6. Instrucciones de uso:
Este producto debe reconstituirse
inmediatamente antes de su uso. El
producto se prepara añadiendo 5 ml
de agua para inyección al vial de 25
mg de polvo o bien 10 ml de agua
para inyección al vial de 50 mg de
polvo. En ambos casos se consigue
una solución inyectable de color
verde oscuro con una concentración
de 5 mg/ml (0,5 % w/v)

En caso de producirse una
incompatibilidad y no obtener una
solución clara, ésta se debe
desechar.

Es necesaria una comprobación
visual de la solución una vez
preparada. Sólo pueden inyectarse
soluciones claras libres de partículas.
Este producto sólo se puede utilizar
una vez.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN
DE COMERCIALIZACIÓN**
PULSION Medical Systems AG
Apdo. de correos 820564
81805 München
Hotline: +49-(0)89-459914-0
Telefax: +49-(0)89-459914-18
Email: info@pulsion.com
Internet: www.pulsion.com

**8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN
DE COMERCIALIZACIÓN**
3000143 00.00

**9. FECHA DE LA PRIMERA
AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN
DE LA AUTORIZACIÓN**
21 de diciembre de 2005

**10. FECHA DE REVISIÓN DEL
TEXTO:**
Abril de 2008

**11. CONDICIONES GENERALES
DE DISPENSACIÓN**
Medicamento sujeto a prescripción
médica.

Más información:
Rote Liste Service GmbH
FachInfo-Service
Apdo de correos 11 01 71
10831 Berlin

FIN DE TRADUCCIÓN

Daniel Escudero Ámez, Intérprete Jurado de ALEMÁN,
por nombramiento del Ministerio de Asuntos Exteriores.

HACE CONSTAR: Que la presente consta de cuatro páginas, en la cuales figuran su
firma y sello, y es, según su leal saber y entender, fiel a su
original, al que se remite directamente y del que adjunta copia
firmada y sellada.

Y para que así conste donde convenga, expide la presente en Santander a 3 de junio de 2010.

Daniel Escudero Ámez

Intérprete - Traductor Jurado de Alemán

N. I. F. 72.047.325-D



P.º General Dávila, 242 B - 9.º A

Teléf.: (+34) 619 775 113 - 942 038 644

39006 SANTANDER

ANEXO IV

Anexo IV: Clasificación del ministerio del estudio.

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
---	--	--


DESTINATARIO:	<div>D. VÍCTOR BALADRÓN GONZÁLEZ C/ POSTAS, 17. 3º B 13001 – CIUDAD REAL</div>
---------------	---

Fecha: 1 de agosto de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO LIMÓN

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DE
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado
“Uso del Verde de Indocianina (LiMON®) en el periodo perioperatorio de la
cirugía hepática: Detección de la Insuficiencia hepática Precoz.”, con código VBG-
IND-2014-01

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD REGISTRO AUXILIAR AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS SALIDA N. de Registro: 20793 / RG 57100 Fecha: 04/08/2014 10:06:38</p>	<div>C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8 28022 MADRID</div>
--	--

<div>CORREO ELECTRÓNICO farmacoepi@aemps.es</div>	
---	--



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

**ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

DESTINATARIO: D. VÍCTOR BALADRÓN GONZÁLEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **29 de julio de 2014**, por **D. VÍCTOR BALADRÓN GONZÁLEZ**, para la clasificación del estudio titulado **“Uso del Verde de Indocianina (LiMON®) en el periodo perioperatorio de la cirugía hepática: Detección de la Insuficiencia hepática Precoz.”**, con código **VBG-IND-2014-01**, y cuyo promotor es **D. VÍCTOR BALADRÓN GONZÁLEZ**, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **1 de agosto de 2014**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **31 de julio de 2014**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP)

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 1 de agosto de 2014

La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ANEXO V

Anexo V: Hoja de CI.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DEL VERDE DE INDOCIANINA (LIMON®) EN EL PERIODO PERIOPERATORIO DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA: DETECCIÓN DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA PRECOZ

Apreciado/a Sr/a

Ha sido Usted invitado a participar en un estudio de investigación que lleva por título “Uso del Verde de Indocianina (LiMON®) en el periodo perioperatorio de la cirugía hepática: Detección de la Insuficiencia Hepática Precoz”.

Este estudio será llevado a cabo en el Hospital General de Ciudad Real por el Promotor Víctor Baladrón González y el Investigador Francisco Javier Redondo. Antes de confirmar su participación en este estudio de investigación es importante que conozca en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio

El objetivo del estudio es valorar la utilidad de un test diagnóstico, el Verde de Indocianina, que permite predecir de forma precoz la alteración en la función del hígado, tras realizarse una cirugía de hígado. Esto va a permitir una anticipación en el tratamiento de dicha patología si ésta llegase a producirse y evitaría la demora de pruebas o la aplicación de medidas necesarias para su manejo.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio. Su decisión no influirá en su atención médica.

Este documento sirve para que usted, o quien le represente, dé su consentimiento para participar en este estudio. Eso significa que nos autoriza a incluirle en el mismo. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a participar. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Procedimientos del estudio

El médico investigador valorará si es usted un candidato adecuado para el estudio, esta valoración se basa exclusivamente en factores clínicos. Una vez que haya otorgado su consentimiento y el médico investigador haya verificado que cumple los criterios para participar, se le citará para una visita en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital General de Ciudad Real donde se le informará exhaustivamente del procedimiento quirúrgico a realizar, los beneficios y riesgos generales y específicos del procedimiento así como los riesgos personalizados, según protocolo de actuación y consentimiento

informado para resección hepática admitido por la Asociación Española de Cirujanos. Se le explicarán además las características del uso de Verde de Indocianina, beneficios, riesgos específicos y generales.

El día de la intervención, se realizará el procedimiento quirúrgico con normalidad, igual que no si no estuviese incluido en el estudio según la práctica clínica habitual del centro, con la salvedad de que sus datos demográficos, y los resultados del test serán recogidos para su posterior evaluación. Este procedimiento resulta indoloro y habitualmente no supone ningún tipo de trastorno para el paciente.

Al finalizar la intervención, siguiendo el procedimiento habitual tras la cirugía hepática, ingresará en Reanimación, donde será tratado según los procedimientos habituales de la unidad. El día siguiente a la intervención se le realizará la segunda medición del Verde de Indocianina, según práctica clínica habitual y se recogerán los datos. Esta medición puede realizarse en la propia unidad por lo que no debería suponer ninguna molestia para usted.

Riesgos e inconvenientes

Durante el Estudio se realizarán las dos mediciones que se han explicado previamente con el Verde de Indocianina, en el periodo perioperatorio. Este procedimiento no debería suponer ningún tipo de trastorno, ya que puede llevarse a cabo sin necesidad de realizar ningún traslado a otras zonas del hospital, y resulta indoloro para usted. Fuera de la recogida de datos para su evaluación, la inclusión en el estudio no supondrá la necesidad de realizarle otras analíticas o pruebas que se salgan de la práctica clínica habitual de estos procesos.

El Verde de Indocianina es una sustancia ampliamente utilizada. Su uso está contraindicado en neonatos y prematuros, en pacientes alérgicos al yodo o con patología tiroidea. Si es usted alérgico al yodo o sufre patología tiroidea no puede ser incluido en el estudio.

Se han descrito efectos no deseados leves como náuseas, urticaria, erupción cutánea y taquicardia. Pueden producirse reacciones anafilácticas o urticaria en pacientes con o sin alergia al yodo. Una información más detallada sobre posibles efectos adversos, que podrían aparecer de forma muy infrecuente se puede encontrar en Vademecum, Micromedex Drugdex, o consultando al investigador principal o al promotor del estudio.

Confidencialidad

Si usted accede a colaborar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada donde no figuraran sus datos personales.

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, vinculándose a un código, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y sólo el equipo investigador conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no forme parte del equipo investigador, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente (Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999).

Preguntas/ Información

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, no dude en ponerse en contacto con:

Dr. Víctor Baladrón González

Teléfono: 656678171

Dr. Francisco Javier Redondo Calvo

Teléfono: 626320968

El equipo investigador le agradece su inestimable colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Uso del Verde de Indocianina (LiMON®) en el periodo perioperatorio de la cirugía hepática: Detección de la Insuficiencia hepática Precoz”.

Yo,.....con DNI número.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con los médicos responsables del estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1.º Cuando quiera.

2.º Sin tener que dar explicaciones.

3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Ciudad Real, a de de 20

Firma

Yo,.....con DNI número.....

Ratifico que no soy alérgico al yodo, ni he sufrido nunca ninguna reacción adversa con el mismo, ni sufro patología tiroidea.

Ciudad Real, a de de 20

Firma

ANEXO VI

Anexo VI: Aprobación del comité de ética.

 Gerencia
Atención
Integrada

 **sescam**
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

C/ Obispo Rafael Torija, s/n
Telf. 926 27 80 00 - Fax. 926 27 85 02
13005 CIUDAD REAL

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de General de Ciudad Real, en su reunión del día 28 de Octubre de 2014, Acta número 10/2014 con los asistentes:

Vicepresidente: Dr. José Luis del Burgo (Atención Primaria)
Secretaria: Dra. Esperanza Segura (Farmacología Clínica)
Vocales:
Dra. Montserrat Torromé (Farmacia Atención Primaria)
Dr. César Lozano Suárez (Atención Primaria)
D^a. Cinta Cumbreñas Aguaded (Responsable Archivo y Documentación Clínica)
Dra. M^a Isabel Porras Gallo (Facultad Medicina de Ciudad Real)
Dr. Francisco Anaya (Pediatría)
Dra. Otilia Santos (Farmacia Hospitalaria)
D^a. Mercedes Vidal (Lda. Farmacia Facultad de Enfermería)
D. Julián Rodríguez Almagro (DUE Servicio Urgencias)
D. José Medina (J. S. Gestión Económica)

Acordó la:

Aprobación

Del Estudio: "Uso del verde de indocianina (LIMON®) en el periodo perioperatorio de la cirugía hepática: Detección de la insuficiencia hepática precoz", con código de protocolo: VBG-IND-2014-0, Promovido por Dr. Víctor Baladrón González, Investigador Coordinador: Dr. Javier Redondo Calvo Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Investigadores Principales: Dr. David Padilla Valverde, Servicio de Cirugía del Hospital General Universitario de Ciudad Real, Dr. Pedro Villarejo Campos, Servicio Cirugía Hospital General Universitario de Ciudad Real. Dr. Rubén Villazala, Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario de Ciudad Real, el cual está previsto se realice en los Servicios de Cirugía y Anestesia y Reanimación del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Ciudad Real, a 29 de Octubre de 2014


COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
Fdo. Dra. Esperanza Segura Molina
Secretaria C.E.I.C.


Castilla-La Mancha



Gerencia
Atención
Integrada

C/ Obispo Rafael Torija, s/n
Telf. 926 27 80 00 - Fax. 926 27 85 02
13005 CIUDAD REAL



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Esperanza Segura Molina, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del
Hospital General Universitario de Ciudad Real,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor Dr Víctor Baladrón González,
para realizar la investigación del estudio titulado: **“Uso del verde de indocianina (LIMON®)
en el periodo perioperatorio de la cirugía hepática: Detección de la insuficiencia hepática
precoz”**, código de protocolo VBG-IND-2014-01, versión 1 y Hoja de Información al Paciente y
Consentimiento Informado versión 1, en su reunión del día 28 de Octubre de 2014, Acta
10/2014 y en cuya discusión y aprobación final estuvieron presentes los siguientes miembros
del C.E.I.C.:

Vicepresidente: Dr. José Luis del Burgo (Atención Primaria)

Secretaria: Dra. Esperanza Segura (Farmacología Clínica)

Vocales:

Dra Montserrat Torromé (Farmacia Atención Primaria)

Dr. César Lozano Suárez (Atención Primaria)

D^a. Cinta Cumbrebras Aguaded (Responsable Archivo y Documentación Clínica)

Dra. M^a Isabel Porras Gallo (Facultad Medicina de Ciudad Real)

Dr. Francisco Anaya (Pediatría)

Dra. Otilia Santos (Farmacia Hospitalaria)

D^a. Mercedes Vidal (Lda. Farmacia Facultad de Enfermería)

D. Julián Rodríguez Almagro (DUE Servicio Urgencias)

D. José Medina (J. S. Gestión Económica)

y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los
objetivos de estudios y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles con apropiados para llevar a
cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado, como
la compensación prevista para los sujetos, por los daños que pudieran derivarse de su
participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con respecto a los
postulados éticos.



Castilla-La Mancha



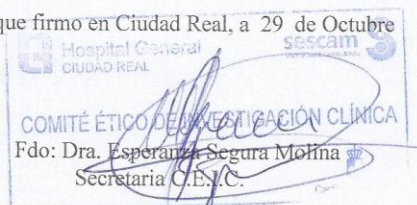
Gerencia
Atención
Integrada

C/ Obispo Rafael Torija, s/n
Telf. 926 27 80 00 - Fax. 926 27 85 02
13005 CIUDAD REAL



Y que el Comité acepta que dicha investigación clínica sea realizada en el Hospital General Universitario de Ciudad Real por el Investigador Coordinador: Dr. Javier Redondo Calvo Servicio de Anestesiología y Reanimación Hospital General Universitario de Ciudad Real. Investigadores Principales: Dr. David Padilla Valverde. Servicio de Cirugía del Hospital General Universitario de Ciudad Real, Dr. Pedro Villarejo Campos Servicio Cirugía Hospital General Universitario de Ciudad Real y Dr. Rubén Villazala. Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario de Ciudad Real.



Lo que firmo en Ciudad Real, a 29 de Octubre de 2014



Castilla-La Mancha

ANEXO VII

Anexo VII: Check list.



Paciente N° _____

Intervención _____

Fecha: _____

Antes de la inducción anestésica los miembros del equipo (por lo menos una enfermera y un anestesista) confirman verbalmente que:		
1.- El paciente ha confirmado su identidad, el lado de la intervención habiendo consentido a ser intervenido	SI	NO
2.- El lado de la intervención esta marcado o no hace falta marcarlo	SI	NO
3.- El paciente tiene acceso venoso periférico, está lavado, rasurado y pintado	SI	NO
4.- El pulsioxímetro está colocado y funcionando	SI	NO
5.- Todos los miembros del equipo saben si el paciente presenta algún tipo de alergia	SI	NO
6.- La vía aérea del paciente y el riesgo de broncoaspiración han sido evaluados y el equipo y asistencia necesarias están disponibles	SI	NO
7.- En caso de riesgo de pérdida sanguínea mayor de 500 cc se dispone de sangre cruzada	SI	NO

Antes de iniciar la primera incisión el equipo completo (enfermería, equipo de cirugía y anestesia junto a cualquier otro profesional que participa del cuidado del paciente y está en quirófano) deberán de forma oral		
8.- Confirmar que todos los profesionales del quirófano se conocen por el nombre y por la actividad que realizan	SI	NO
9.- Confirmar la identidad del paciente, el lado de la intervención y el procedimiento que se va a realizar	SI	NO
10.- Revisar con antelación los posibles momentos críticos de la intervención	SI	NO
11.- El cirujano/a revisará los pasos críticos de la intervención y aquellos que se puedan presentar de forma inesperada, la duración de la intervención y la previsible pérdida de sangre	SI	NO
12.- El personal de anestesia revisará los problemas específicos del paciente	SI	NO
13.- El personal de enfermería confirmará la esterilidad del instrumental quirúrgico, el correcto funcionamiento del equipamiento del quirófano y cualquier problema relacionado con su trabajo	SI	NO
14.- Se confirmará que los antibióticos se han administrado en los 60 min previos a la intervención o que no son necesarios en el procedimiento	SI	NO
15.- Se confirmará que todas las imágenes necesarias para la intervención están disponibles en el quirófano en el momento de iniciar la operación	SI	NO

Antes de que el paciente abandone el quirófano		
16.- El nombre del procedimiento realizado	SI	NO
17.- El recuento de material está completo	SI	NO
18.- La pieza quirúrgica está debidamente identificada incluyendo el nombre del paciente	SI	NO
19.- Comentaré si ha habido algún problema con el equipamiento quirúrgico	SI	NO
20.- El equipo de cirujanos, la enfermera y el equipo de anestesia revisarán en alto los puntos clave para la correcta recuperación y cuidado del paciente	SI	NO

OBSERVACIONES:

